

Aus der Universitäts - Strahlenklinik und -Poliklinik
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. zum Winkel

Bewertung klinischer Ergebnisse der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Uwe Tamm
aus Herne

1976

Aus der Universitäts - Strahlenklinik und -Poliklinik
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. zum Winkel

Bewertung klinischer Ergebnisse der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Uwe Tamm

aus Herne

Referent: Professor Dr. med. K. zum Winkel

Korreferent: Professor Dr. med. W. Schlungbaum



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17.3.76

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. Einleitung und Problemstellung	3
1. Möglichkeiten einer Strahlensensibilisierung	3
2. Zelluläre Aspekte der Strahlensensibilisierung	5
3. Bisherige klinische Ansätze zur Durchführung einer synchronisierten Strahlentherapie und Chemotherapie	7
4. Problematik vergleichender experimenteller und klinischer Untersuchungen zur synchronisierten Strahlentherapie	8
B. Untersuchungsmethodik	10
1. Experimentelle und klinische Möglichkeiten der Synchronisation	10
2. Anwendung von 5-Fluorouracil zur Synchronisation	10
3. Klinische Durchführung der synchronisierten Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Fraktionierung	12
4. Klinische Durchführung der synchronisierten Chemotherapie	13
5. Auswertung der klinischen Ergebnisse	13
C. Ergebnisse	15
1. Ergebnisse zur Methodik	15
2. Allgemeine klinische Ergebnisse	20
3. Spezielle klinische Ergebnisse	22

a) Ergebnisse bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich	22
b) Ergebnisse bei Adeno-Karzinomen	26
4. Ergebnisse der synchronisierten Chemotherapie	27
D. Diskussion	29
1. Bedeutung des TNM-Systems	29
2. Verfahren der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie	29
a) Möglichkeiten einer Teilsynchronisation von Tumorzellen	29
b) Bestrahlung teilsynchronisierter Tumoren	31
c) Zytostatische Therapie teilsynchronisierter Tumoren	32
3. Auswertungsmöglichkeiten	34
4. Synchronisation von Tumorrezidiven	35
5. Konsequenzen für die weitere Durchführung	37
E. Zusammenfassung	39
F. Tabellen-Anhang	40
G. Literaturverzeichnis	66

A. Einleitung und Problemstellung

Nach Einführung der Hochvolttherapie glaubte man, endlich ein Verfahren gefunden zu haben, maligne Tumoren wirksamer als bisher behandeln zu können; doch es stellte sich sehr bald heraus, daß trotz der weitaus günstigeren physikalischen Voraussetzungen das Problem wenig strahlensensibler Tumorformen erhalten blieb. So haben sich besonders in der letzten Zeit viele Autoren mit der Frage einer Erhöhung der Strahlensensibilität maligner Tumoren beschäftigt. Auf der Basis theoretischer Überlegungen und experimenteller Untersuchungen haben sich inzwischen einige klinische Möglichkeiten abgezeichnet.

1. Möglichkeiten einer Strahlensensibilisierung

KÄRCHER, KUTTIG, BECKER und MORITA entwickelten 1967 die Strahlentherapie unter Sauerstoffüberdruck, die ebenso wie die Therapie mit dicht ionisierenden Teilchen (Übersicht s. PORSCHE, 1972) von der Annahme ausgeht, daß strahlenresistente Tumorformen schlecht mit Sauerstoff versorgt sind (THOMLINSON, 1967). Die Erhöhung der O_2 -Spannung hat bei Strahlen mit niedrigerem linearem Energietransfer (LET), wie etwa bei ultraharten Röntgenstrahlen, eine besondere Bedeutung, weil die Bildung von Radikalen begünstigt wird. Man erreicht dies durch Überdruckbeatmung in einem geschlossenen System; der angewendete O_2 -Überdruck beträgt 2 bis 3 Atmosphären. Die Einatmung reinen Sauerstoffs unter eben genannten Überdruckbedingungen führt auch zu einer derart starken Erhöhung des Partialdruckes im Gewebe, daß die von WARBURG beobachtete Hemmung der Glykolyse zustande kommt, welche mit einem Abfall des Laktatgehaltes einhergeht und bei Drücken von 2 - 3 Atmosphären O_2 einen toxischen Effekt auf die Tumorzelle ausübt, während das gut durchblutete Gewebe in seiner Strahlenempfindlichkeit nicht beeinflusst wird. Über erste klinische Ergebnisse der Strahlentherapie unter

Sauerstoffüberdruckbedingungen berichten KÄRCHER et al.; sie konnten zwar Rückbildungen von Tumoren beobachten, mußten jedoch feststellen, daß strahlenresistente Tumorformen nicht wesentlich besser beeinflussbar waren als unter den üblichen therapeutischen Bedingungen.

Die Bestrahlung mit dicht ionisierenden Strahlen, zum Beispiel mit Neutronen, hat seit der Zeit wieder an Bedeutung zugenommen, seitdem es möglich ist, fast monochromatische Neutronen mit Hilfe des Zyklotrons herzustellen.

Nach WIDERÖE und MORRISON (1968) können gerade sauerstoffarme Tumorzellen nur mit sehr dicht ionisierenden Strahlen behandelt werden. Diese Voraussetzungen sind bei der Neutronentherapie gegeben, da im Gewebe besonders dichte Ionisationen stattfinden. Neutronen besitzen nach G.W. BARENDSEN (1963) einen hohen LET-Wert, der im Gegensatz zu der weniger ionisierenden Röntgen- oder Gammastrahlung den strahlenresistenten anoxischen Kern von Tumoren wesentlich stärker schädigt. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) - das Verhältnis zweier ionisierender Strahlenarten bezüglich einer bestimmten biologischen Wirkung beim gleichen Objekt - ist zudem bei den Neutronenstrahlen um das mehrfache größer als bei Röntgen- oder Gammastrahlen. MORRISON (1969) zeigte, daß die Wirkung von 1800 Neutronen-rd der Wirkung von 5000 - 6000 Röntgen-rd entspricht.

Die Behandlung mit dicht ionisierenden Strahlen hat bereits an einigen großen Kliniken begonnen. Die Therapie verspricht gerade auch bei den Tumoren wirksam zu sein, die bisher einer Strahlentherapie nicht zugänglich waren.

Eine weitere Möglichkeit, die Sensibilität von Tumorzellen zu erhöhen, besteht in einer radio-chemotherapeutischen Kombinationsbehandlung. Dies ist die Grundlage der synchronisierten Strahlentherapie. Man will dabei die Vorteile beider Behandlungsmethoden ohne deren unerwünschte Wirkungen addieren (FLETCHER, SUIT, HOWE, SAMUELS, JESSE, VILLAREAL, 1963). Darüber hinaus hofft man, daß sich die Wirkungen der physikalischen und chemischen Agentien in der richtigen Kombination

und in der richtigen Zeitfolge potenzieren könnten. Die strahlensensibilisierende Wirkung verschiedener Substanzen, insbesondere der halogenierten Pyrimidine, ist seit langem bekannt und bereits klinisch erprobt (KAPLAN, 1970). Neben einer Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit nach Teilsynchronisation ist auch eine Erhöhung gegenüber einer Chemotherapie nach Teilsynchronisation zu erwarten (KLEIN, 1972).

2. Zelluläre Aspekte der Strahlensensibilisierung

Voraussetzung der synchronisierten Strahlentherapie ist eine von der jeweiligen Stoffwechselsituation der Zelle abhängige Strahlensensibilität (BACCHETTI u. SINCLAIR, 1970). Daher ist eine exakte Bestimmung zellkinetischer Daten Voraussetzung zum Verständnis der synchronisierten Strahlentherapie. Nach HOWARD und PELC (1953) wird der intermitotische Zellzyklus in vier Phasen unterschiedlicher Stoffwechselaktivitäten aufgeteilt (Abb.1): Der Mitose (M) folgt das postmitotische Intervall (G_1). Im Anschluß an die G_1 -Phase synthetisiert die Zelle für einen Zeitraum von mehreren Stunden Desoxyribonucleinsäure. Diese Phase wird Synthesephase (S) genannt. Vor der nächsten Mitose durchläuft die Zelle wiederum eine Phase, die der unmittelbaren Vorbereitung der Zellteilung dient. Diese Phase wird mit G_2 bezeichnet. TERASIMA und TOLMACH (1961) gelang es, an synchron wachsenden Hela-Zellen nachzuweisen, daß die Zellen während der späten G_1 -Phase und der frühen S-Phase die höchste Strahlenempfindlichkeit aufweisen. Ein zweiter Gipfel der Strahlenempfindlichkeit wurde gegen Ende der G_2 -Phase beobachtet.

Untersuchungen von KRUVV und SINCLAIR (1968) ergaben, daß eine erhöhte Strahlensensibilität in der G_1 -S-Phase nur bei wenigen Zellkulturen nachweisbar ist; deshalb erfolgten die meisten biologischen und klinischen Untersuchungen im G_2 -Stadium.

Entscheidend ist auch noch die Tatsache, daß der charakteri-

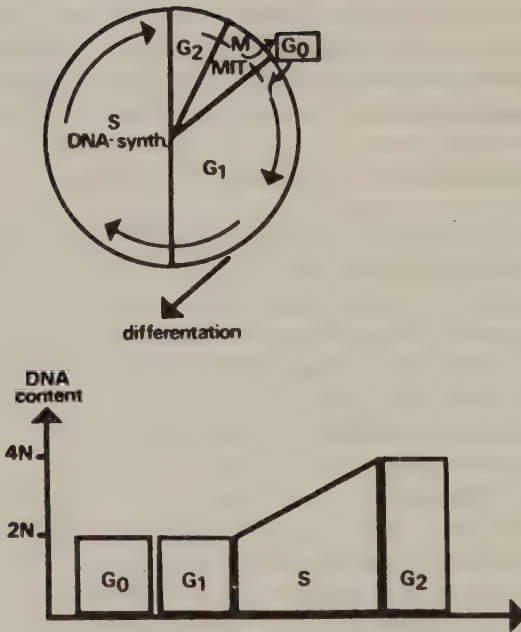


Abb. 1: Schematische Darstellung des Zellzyklus mit den verschiedenen Phasen. Die untere Zeichnung zeigt die Verdoppelung des DNS-Gehaltes des Zellkerns während der Synthese-Phase.

Aus: TUBIANA, M., Brit.J.Radiol. 44 (1971): 325

stische Verlauf der Strahlensensibilität unabhängig ist vom Sauerstoffpartialdruck (SINCLAIR, 1968) (Abb.9).

3. Bisherige klinische Ansätze zur Durchführung einer synchronisierten Strahlentherapie und Chemotherapie

Gewebe wachsen normalerweise asynchron, das heißt, ihre Zellen sind über die einzelnen Stadien des Zellzyklus verteilt. Mit Licht, Wärme, Röntgenstrahlen oder Pharmaka gelingt es, die Proliferation der Zellen an verschiedenen Stellen des Zyklus reversibel zu hemmen. Es entsteht eine Zellpopulation, deren Individuen im gleichen Entwicklungsstadium sind und nach Wegnahme der Blockierung gemeinsam eine Zeitlang weiter wachsen; das heißt, das Gewebe war zeitweilig teilsynchronisiert.

RAJEWSKY (1970) konnte so bei Säugetieren durch Oxyharnstoff eine Teilsynchronisation experimenteller Tumorzellen erzeugen. Weitaus schwieriger ist es jedoch, bei Patienten mit einem malignen Tumor ein zum Teil synchrones Wachstum der Tumorzellen zu erhalten.

Die Möglichkeit, den Wachstumsrhythmus proliferierender Tumorzellen in vivo zu synchronisieren, eröffnet die Aussicht, die Radiotherapie von Tumoren durch eine zeitlich gezielte Bestrahlung in der sensiblen Zellphase wirksamer durchzuführen.

NITZE, VOSTEEN und GANZER (1971) stellten deshalb bei 40 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom Untersuchungen an, um herauszufinden, inwieweit eine Synchronisation am menschlichen Gewebe nachweisbar ist. Zur Synchronisation wurde 5-Fluorouracil verwendet. Probeexcisionen wurden zu verschiedenen Zeiten entnommen und nach Inkubation in Tritium-Thymidin bestimmte man das zeitliche Verhalten von Markierungs- und Mitoseindex. Die Messungen ergaben, daß sich die Mitoserate nach der Synchronisation um einen Faktor 2,5 erhöht hatte. Ermutigt durch diese Ergebnisse führten sie 1970 die synchronisierte Strahlentherapie als neues therapeutisches

Prinzip in die Klinik ein.

Ebenso wie die synchronisierte Strahlentherapie besteht die Möglichkeit einer synchronisierten Chemotherapie. In tierexperimentellen Untersuchungen an Tumoren mit bekanntem Wachstumsverhalten wiesen KLEIN et al. erstmals 1971 nach, daß durch Vincristin in vivo eine synchron proliferierende Subpopulation geschaffen werden kann und dieses Phänomen für eine gezielte und wirkungsvolle Endoxan-Gabe während der DNS-Synthese der synchronisierten Tumorzellen therapeutisch zu nutzen ist (Übersicht ebenso bei PALME, SCHILLER, ROSS-DORF, 1972).

In Analogie zu den Tierexperimenten wurden so für relativ rasch proliferierende Tumorzellen verschiedenster Karzinome, deren Kinetik in vitro autoradiographisch bestimmt worden war, Behandlungsschemata entworfen. Als Zytostatikum wurde Endoxan und zur Einleitung einer Teilsynchronisation Vincristin verwendet.

4. Problematik vergleichender experimenteller und klinischer Untersuchungen zur synchronisierten Strahlentherapie

Es erhebt sich nun die Frage, inwieweit die Ergebnisse in vitro und tierexperimentelle Versuche auf den Patienten mit einem malignen Tumor übertragbar sind. SINCLAIR zeigte, daß bei einer Bestrahlung in der G_2 -Phase die Sensibilität von synchron wachsenden Zellen bis zu einem Faktor 40 zunimmt. Dieseserfolgversprechende Ergebnis kann jedoch nicht auf Patienten mit malignen Tumoren übertragen werden; verantwortlich hierfür sind verschiedene Überlegungen: so ist z.B. unter schlechter Sauerstoffversorgung und damit verbundener höherer Strahlenresistenz die Wachstumsfraktion in Tumoren vermindert (TANNOCK, 1968); weiterhin findet eine Synchronisation der Zellen nur während eines Teils der Zellzykluszeit statt, so daß man nur von einer Teilsynchronisation sprechen kann; und schließlich fanden VOLM, KAUFMANN, MATTERN und

WAYSS (1972), daß Tumorzellen in vitro von der Züchtungsart abhängige Zellkonstanten aufwiesen.

LIMBURG (1972), der von allen seinen Patienten mit malignen Tumoren Kulturen von Probeexcisionen anlegte und Resistenzbestimmungen gegenüber verschiedenen Zytostatika anfertigte, konnte nachweisen, daß die Sensibilität gegenüber diesen Präparaten im Verlaufe der Zeit wechselt. Das Problem individueller Zellkulturen erscheint auch klinisch nicht durchführbar, weil nach WRIGHT und WALKER (1972) bis zu 4 Wochen benötigt werden, um die erforderlichen Daten zu erhalten.

Es ist trotz intensiver Bemühungen äußerst schwierig, in einem Experiment, das auch für den Patienten gültig ist, eine erhöhte Strahlensensibilität der in einer definierten Stoffwechselsituation angesammelten Tumorzellen zu demonstrieren.

Eine derartige Überlegung ermutigte zur vorliegenden Arbeit. Erste klinische Untersuchungen von NITZE, GANZER und VOSTEEN (1972), von FRANKE (1972), von WANNENMACHER und GLUPE (1972) zeigten ein besseres Ansprechen bisher als strahlenresistent geltender Tumorformen.

Es sollte nun an einer größeren Zahl von Patienten überprüft werden, ob die synchronisierte Strahlentherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen ist. Nur so können zur Zeit Richtlinien und Indikationen zur synchronisierten Strahlentherapie ausgearbeitet werden, nachdem es derzeit unmöglich erscheint, vergleichende experimentelle Versuche durchzuführen.

B. Untersuchungsmethodik

1. Experimentelle und klinische Möglichkeiten der Synchronisation

Es gelingt somit, experimentell durch Licht, Wärme, Röntgenstrahlen oder Pharmaka die Proliferation von Zellen an verschiedenen Stellen des Zyklus reversibel zu hemmen. So entsteht eine Population, deren Individuen im gleichen Entwicklungsstadium sind und die nach Wegfall der Blockierung gemeinsam für kurze Zeit weiterwachsen.

BOOTSMA beschrieb 1967 die Möglichkeit, einen Synchronisationseffekt durch Blockierung der DNS-Synthese mittels Thymidin zu erreichen. RAJEWSKY (1971) machte den Vorschlag, durch Blockierung der DNS-Synthese mit Hilfe von Oxyharnstoff eine partiell synchron wachsende Population zu erreichen. Die Blockierung der G_2 -Phase durch wiederholte niedrig dosierte Bestrahlung schlug 1971 PREVOT jr. vor.

Klinisch durchgesetzt aber haben sich die Verfahren von NITZE et al., die eine Blockierung der DNS-Synthese in der frühen Synthese-Phase durch 5-Fluorouracil erreichten, und die von KLEIN et al. beschriebene Möglichkeit einer Einflußnahme in der praemitotischen G_2 -Phase und in der Metaphase der Mitose durch Vincristin.

2. Anwendung von 5-Fluorouracil zur Synchronisation

Die durchgeführten Untersuchungen wurden mit 5-Fluorouracil vorgenommen.

Wie aus Abb.2 hervorgeht, können während einer zwölfstündigen Infusion mit 5-Fluorouracil die Tumorzellen am Anfang der Synthese-Phase angesammelt werden. Sie durchlaufen dann nach Aufhebung der Blockade gemeinsam die S-Phase, die nach entsprechenden Untersuchungen von NITZE, VOSTEEN und GANZER (1971) sowie von KLEIN (1972) durchschnittlich etwa 7 Stunden dauert. Während der zweistündigen G_2 -Phase erfolgt die Bestrahlung.

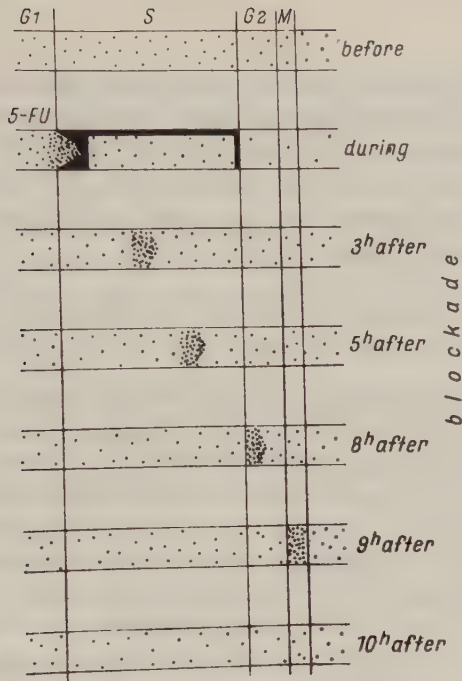


Abb. 2: Schematische Darstellung der Wirkung von 5-Fluorouracil auf eine nicht synchronisierte Zellpopulation. Die während der Blockade angesammelten Zellen passieren gemeinsam die verschiedenen Phasen des Zyklus.

Aus: H.R. NITZE, VOSTEEN und GANZER, Acta Otolaryng.
71 (1971): 227

5-Fluorouracil ist ein fluoriertes Pyrimidin; es hat die gleiche chemische Struktur wie das natürliche Uracil mit dem Unterschied, daß ein Wasserstoffatom in 5-Stellung durch ein Fluoratom ersetzt wurde. Das Fluoratom wurde also an dasselbe Kohlenstoffatom angelagert wie die Methylgruppe von Thymin in der Erwartung, dieses Analogon würde die Bildung oder Verwertung von Thymin verhindern. Es bestehen Anhaltspunkte

dafür, daß 5-Fluorouracil die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure blockiert. Auf diese Weise verhindert 5-Fluorouracil die Synthese von DNS. Ferner wird in geringem Maße die Bildung von Ribonucleinsäure gestört. Als Folge davon kann sowohl das Zellwachstum als auch die Zellteilung gehemmt werden.

3. Klinische Durchführung der synchronisierten Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Fraktionierung

Für die synchronisierte Strahlen- und Chemotherapie wurden ausschließlich Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und Tumorrezidiven ausgewählt. Eine normale Strahlentherapie erschien bei diesen Patienten nicht erfolgversprechend. Die Lokalisation und die Ausdehnung der Tumoren sowie das Alter und der Allgemeinzustand der Patienten ließen ein operatives Vorgehen nicht zu. Es sei besonders betont, daß in keinem Fall die synchronisierte Strahlentherapie als eine Alternative zu einer Operationsindikation angesehen wurde. Die Patienten erhielten pro Sitzung - zweimal wöchentlich - 1 g 5-Fluorouracil, gelöst in 1000 ml 5 %iger Glukose innerhalb von 12 Stunden, 8 Stunden später, nach Beendigung der Infusion, wurde der Tumor lokal mit Cobalt-60 bestrahlt. Bezüglich der Frage, ob eine Änderung der Einzeldosen und der Fraktionierungsweise bei gleicher Gesamtdosis zu einer Änderung der Bestrahlungswirkung auf menschliche Tumore führt, erscheinen Versuche von EICHHORN, LESSEL und ROTTE (1972) wichtig. Die Autoren stellten in einer Untersuchung praeoperativ bestrahlter und anschließend radikaloperierter sowie histologisch untersuchter Bronchial- und Mamma-Karzinome fest, daß die Quote der vollständig durch die praeoperative Bestrahlung zerstörter Tumoren nach täglicher Bestrahlung mit niedrigen Dosen gleiche Resultate zeigte wie mit hohen Einzeldosen bestrahlte Tumoren. Die angewendeten Einzeldosen variierten zwischen 300 und 500 rd im Tumor. Die synchronisierte Strahlentherapie konnte bis zu 18 mal wiederholt werden, so daß es möglich war,

ohne Schwierigkeiten Herddosen bis zu 6000 rd zu erreichen.

4. Klinische Durchführung der synchronisierten Chemotherapie

Wie durch Bestrahlung einer synchronisierten Zellpopulation eine größere Wachstumshehmung von Tumorzellen zu erreichen ist, so besteht auch die Möglichkeit, durch Zytostatika einen Einfluß auf das Wachstum synchronisierter Tumorzellen auszuüben.

Für diese zytostatische Behandlung nach einer pharmakologisch induzierten Teilsynchronisation wurde Endoxan benutzt, ein Cyclophosphamid, das als alkylierende Substanz wachstumshemmend in die DNS-Synthese und in die praemitotische Ruhepause G_2 eingreift (PALME et al.).

Zur Erzielung einer Teilsynchronisation erhielten die Patienten zweimal wöchentlich pro Sitzung 1 g 5-Fluorouracil, gelöst in 5 %iger Glukose innerhalb von 12 Stunden. 8 Stunden nach Beendigung der Infusion, zu dem Zeitpunkt, in dem ein Teil der Tumorzellen in der G_2 -Phase angereichert war, wurden den Patienten 500 mg Endoxan verabreicht. Die Behandlung erfolgte bis zu einer Gesamtdosis von 8-10 g.

Im Falle einer pathologischen Fraktur oder Metastasen der Wirbelsäule wurde parallel zur Gabe von Endoxan die unbedingt erforderliche Telecobalt-Bestrahlung durchgeführt. Diese Maßnahme erfolgte vorwiegend bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom.

5. Auswertung der klinischen Ergebnisse

Seit vielen Jahren werden maligne Tumoren nach Stadien in Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung stützt sich auf die Tatsache, daß Überleben oder Heilung bei Fällen mit lokalisierter Erkrankung häufiger ist als bei Patienten mit einem Befall über das Ursprungsorgan hinaus. Solche Gruppen werden oft als "frühe" oder "späte" Stadien bezeichnet, wodurch der nicht exakte Eindruck einer regelmäßig zeitlich fortschreiten-

den Entwicklung entsteht.

Das TNM-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC), das 1968 erstmals erschien, ist der gelungene Versuch, durch Feststellung der Ausdehnung einer Geschwulst an Hand verschiedener genau festgelegter Qualitätsmerkmale eine klinische Beschreibung zu geben.

Das Symbol T (Tumor) erklärt Größe und Umgebungsverhalten des Tumors, N (Node) die klinisch erfaßbaren regionären Lymphknoten und M (Metastasis) beschreibt die Fernmetastasen.

Deshalb wird vom Universitäts-Strahlen-Institut und der HNO-Klinik im Klinikum Charlottenburg bei allen Patienten mit malignen Tumoren grundsätzlich eine Klassifizierung nach dem TNM-System (SCHWAB, 1968) durchgeführt.

Das Therapieergebnis wurde in Anlehnung an die Richtlinien der EORTC folgendermaßen festgelegt: Patienten, bei denen die Behandlung bereits vorzeitig abgebrochen wurde, oder nicht konsequent durchzuführen war, erhielten die Beurteilung: Ø

War kein Ansprechen des Tumors zu verzeichnen, ein nur kurzfristiges Eindämmen des Tumorwachstums möglich, oder bildete sich nach vorübergehender Einschmelzung ein nicht zu beeinflussendes Tumorrezidiv, so wurde das Ergebnis mit negativ (-) beurteilt.

Positiv (+) lautete die Beurteilung, wenn eine röntgenologisch deutlich nachweisbare Tumorrückbildung im Bestrahlungsfeld nachgewiesen werden konnte, auch wenn sich außerhalb des Bestrahlungsbezirktes ein Rezidiv bildete.

Die Beurteilung 2x positiv (++) erhielten alle Patienten, die weniger als 12 Monate rezidivfrei sind.

Die Beurteilung 3x positiv (+++) erhielten alle Patienten, die länger als 12 Monate rezidivfrei waren.

C. Ergebnisse

1. Ergebnisse zur Methodik

Als erstes wurde die Frage überprüft, ob es während oder nach der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie zu Blutbildveränderungen kam. Das Ergebnis ist aus der Tabelle 1 und aus den Abbildungen 3 und 4 zu ersehen. Von 22 der insgesamt 83 Patienten, die allein mit der synchronisierten Strahlentherapie behandelt wurden, zeigt die Blutbildkontrolle vor und nach der Behandlung keine großen Abweichungen. Die Blutsenkungen gingen erwartungsgemäß von Durchschnittlich 34/54 auf 28/53 zurück, der Hb-Wert unterschied sich vor und nach der Behandlung lediglich um 0,38 mg%. Die Blutzellen sanken niemals bedrohlich ab, so lag der Durchschnittswert der Leukozyten vor der Behandlung bei $5800/\text{mm}^3$, nach der Synchronisation bei $5600/\text{mm}^3$. Die Thrombozyten stiegen von $190\ 000/\text{mm}^3$ auf $195\ 000/\text{mm}^3$, und die Erythrozyten fielen von $4,5 \times 10^6/\text{mm}^3$ auf $4,1 \times 10^6/\text{mm}^3$; Unterschiede sind hier statistisch nicht zu sichern.

Signifikante Blutbildveränderungen nach der synchronisierten Chemotherapie wurden bei 12 Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom beobachtet. Wie aus Tabelle 2 und den Abbildungen 5 und 6 zu ersehen ist, konnten hier erwartungsgemäß größere Unterschiede registriert werden. Die Unterschiede waren jedoch bei den 12 in der Abbildung erfaßten Patientinnen niemals so groß, daß ein Therapieabbruch erforderlich gewesen wäre.

Die Blutzellen, insbesondere die Leukozyten, nahmen unter der Therapie von durchschnittlich $6000/\text{mm}^3$ auf $4500/\text{mm}^3$ ab. Diese Leukozytendepression entwickelte sich parallel zu einer Thrombopenie. Hier lagen die Werte vor bzw. nach der Therapie bei $200\ 000/\text{mm}^3$ und $120\ 000/\text{mm}^3$.

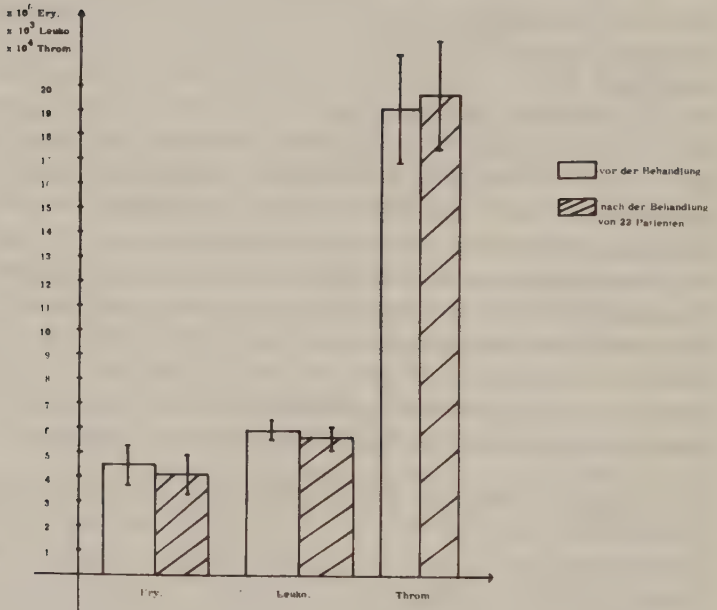


Abb. 3: Untersuchung der Änderung von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten vor und nach der synchronisierten Strahlentherapie bei 22 Patienten

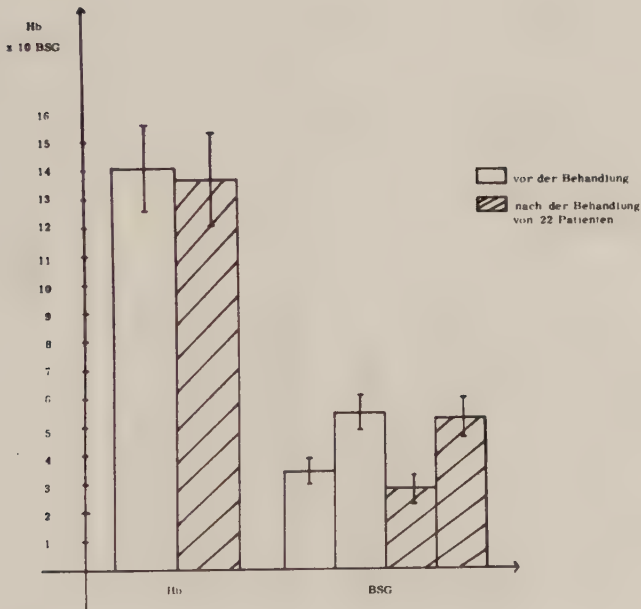


Abb. 4: Veränderung des Hb-Wertes und der Blut-senkungsgeschwindigkeit bei 22 Patienten vor und nach der Behandlung mit der synchronisierten Strahlentherapie

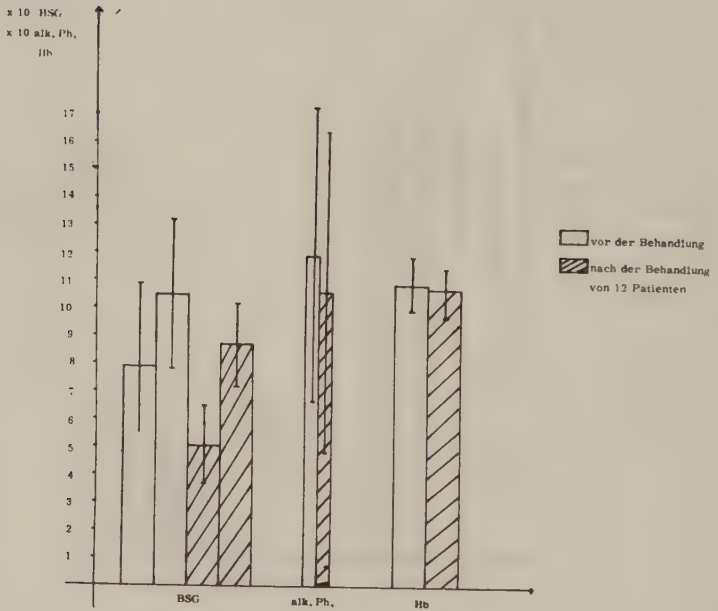


Abb. 5: Kontrolle der Blutsenkungsgeschwindigkeiten, des Hb-Wertes und der alkalischen Phosphatase vor und nach der synchronisierten Chemotherapie bei 12 Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom

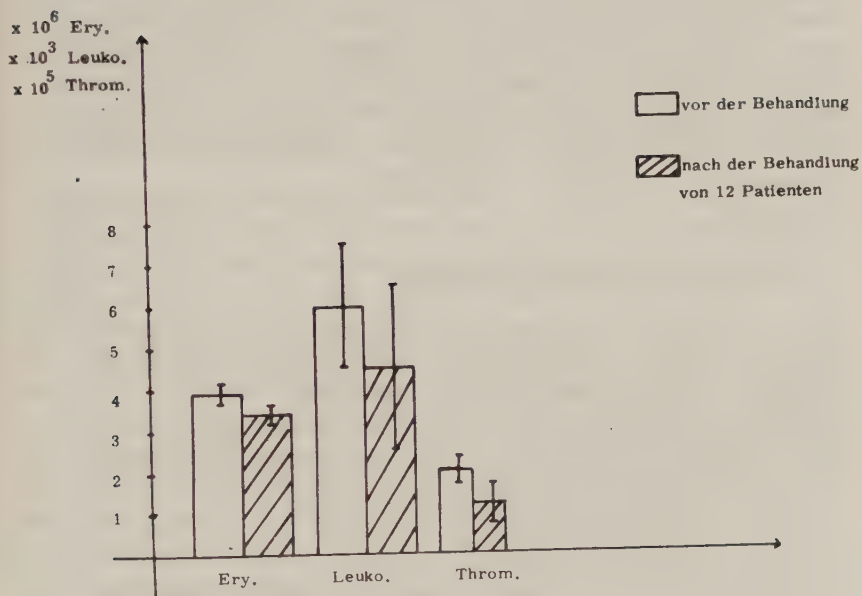


Abb. 6: Kontrolle der Blutzellen vor und nach der synchronisierten Chemotherapie bei 12 Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom

Hinsichtlich der Frage nach der Fraktionierung ergab sich, daß die eingestrahlten Einzeldosen von 300 bis 500 rd an der Oberfläche am geeignetsten erschienen, um eine größtmögliche Tumorerstörung zu garantieren.

Bei vier Patienten mit einem Zungengrund- bzw. einem Tonsillenzarzinom wurde eine Herddosis von 500 rd zweimal wöchentlich eingestrahlt. Diese Patienten zeigten jetzt ausgedehnte, fibrotische Hautveränderungen im Bestrahlungsgebiet. Deshalb wurde als oberer Grenzwert einer Einzeldosis 500 rd OD gewählt. Bei der Bestrahlung eines Rezidivs eines bereits vorbelasteten Patienten betrug die Einzeldosis 300 bis 400 rd. Primärtumore wurden mit Einzeldosen von 500 rd behandelt.

2. Allgemeine klinische Ergebnisse

Von den bisher 110 behandelten Patienten (Tab.3) zeigten 61 Neoplasmen im Kopf-Hals-Bereich. Die übrigen waren an Malignomen anderer Organbezirke erkrankt.

Histologisch handelte es sich um verschieden differenzierte Plattenepithel-Karzinome, entdifferenzierte Karzinome, Adeno-Karzinome und Melanome.

55 aller Patienten zeigten ein Tumorerzidiv in einem bereits vorbestrahlten Gebiet.

Von den Patienten mit Tumoren außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches wurden 4 Patienten mit Metastasen bei unbekannten Primärtumoren behandelt (Tab.4). Nur einer dieser Patienten sprach auf die Behandlung an; es war eine deutliche Rückbildung der Metastasen zu beobachten. Bei 3 Patienten versagte die Therapie.

Hypernephrom-Metastasen wurden bei zwei Patienten bestrahlt. Hier fand sich in einem Fall eine gute lokale Rückbildung, im anderen Fall war eine vollständige Remission zu beobachten, die Patientin ist seit zwei Jahren rezidivfrei (Tab.5).

Bei 4 Patienten wurden Melanommetastasen behandelt. 3 von

ihnen zeigten eine gute lokale Rückbildung des Tumors innerhalb des Bestrahlungsbezirktes, außerhalb des Bestrahlungsfeldes erfolgte jedoch ein Fortschreiten der Metastasierung, so daß hier insgesamt kein Erfolg erzielt wurde (Tab.6).

Bei einer 35-jährigen Patientin (V.H.) wurde im März 1970 ein malignes Melanom am rechten Oberschenkel entfernt. Im Februar und März 1972 wurde eine rechts hinter dem Sternum gelegene Metastase synchronisiert behandelt. Die Einzeldosen betragen 500 rd OD, die gesamte eingestrahlte Dosis 5000 rd OD; insgesamt wurden 10 g 5-Fluorouracil verabreicht. Die Röntgenbilder zeigten eine Rückbildung der Metastasen im Strahlungsfeld. Aber bereits Ende März wurde neben dem Bestrahlungsfeld ein neuer Rundherd festgestellt.

Ein Schilddrüsen-Karzinom wurde bei 4 Patienten behandelt. In einem Falle konnte die Behandlung nicht konsequent durchgeführt werden, ein Patient sprach nicht an und bei zwei Patienten fand sich eine gute lokale Rückbildung (Tab.7).

Eine Patientin mit einem sehr fortgeschrittenen Collum-Karzinom zeigte eine gute lokale Rückbildung der tastbaren Metastasen. Eine andere Patientin mit einem Colon-Karzinom sprach auf die Behandlung nicht an (Tab.8). Zwei Patienten mit einem Haut-Karzinom zeigten nach der Behandlung eine deutliche Tumorrückbildung. Bei einem Patienten wurde ein Rezidiv eines bereits vorbestrahlten Tumors behandelt (Tab.6).

Von 4 Patienten mit einem Bronchus-Karzinom war bei einem Patienten das Ergebnis nicht zu beurteilen, bei zwei weiteren zeigte sich eine sehr gute und schnelle Rückbildung der tastbaren Lymphome-Einflußstauung und des Röntgenbefundes (Tab.4). Die Ausbreitung der nicht mit dem Bestrahlungsfeld erfaßten Metastasen konnte jedoch nicht beeinflußt werden. Bei einem Patienten, bei dem noch keine Metastasierung nachgewiesen werden konnte, wurde eine vollständige Remission beobachtet.

Von 3 Patienten mit einem Sarkom war bei einem Patienten eine vollständige Remission des Tumors zu beobachten (Tab.7); bei den anderen Patienten, von denen einer eine deutliche Tumor-

rückbildung zeigte, während der andere in seinem Ergebnis nicht zu beurteilen war, lag bereits eine Metastasierung vor.

3. Spezielle klinische Ergebnisse

a) Ergebnisse bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

Besonders bemerkenswert erscheinen die Ergebnisse der im Kopf-Hals-Bereich behandelten Karzinome.

Von 3 Patienten mit einem Mundboden-Karzinom (Tab.9) sprach einer auf die Behandlung nicht an, bei den beiden anderen konnte ein guter bis sehr guter Erfolg verzeichnet werden. Aufschlußreich erscheint hier die Verlaufsbeobachtung bei einem 62-jährigen Patienten (M.B.):

Im Februar 1969 wurde eine Excision eines Tumors an der rechten Mundbodenschleimhaut und des vorderen Gaumenbogens vorgenommen. Die Histologie ergab ein papilläres Plattenepithel. Bei der postoperativen Nachbestrahlung wurden insgesamt 6000 rd OD eingestrahlt. Im März 1971 stellte sich bei einer vorgenommenen Probeexcision des rechten aufsteigenden Unterkieferastes ein Plattenepithel-Karzinom-Rezidiv heraus. Bei der anschließend eingeleiteten Synchronisationsbehandlung erhielt der Patient 14,5 g 5-FU und 4500 rd HD. Er ist bis heute, also seit 22 Monaten, rezidivfrei.

Bei einem Felsenbein-Karzinom, das bei 2 Patienten vorlag, konnte in einem Fall eine deutliche Tumorrückbildung verzeichnet werden, im anderen Fall ließ sich der Tumor nicht beeinflussen (Tab.5).

Die Beurteilung von 8 Patienten mit einem Nasennebenhöhlen-Karzinom erscheint besonders interessant (Tab.10). Hier konnte in 7 Fällen eine komplette bis vollständige Rückbildung erreicht werden. Nur ein Patient mit einem fortgeschrittenen Karzinom der Klassifizierung $T_4N_0M_0$ zeigte kein Ansprechen des Tumors. Abbildung 7 zeigt eine vergleichende Untersuchung von 20 allein und 8 synchronisiert behandelten Nasennebenhöhlen-Karzinomen. Es wurden gleiche Klassifizierungen zusammengefaßt. Mit einer Ausnahme zeigt der Vergleich mit 20

in üblicher Weise bestrahlten Patienten längere rezidivfreie Intervalle und ein besseres Ansprechen der Tumoren.

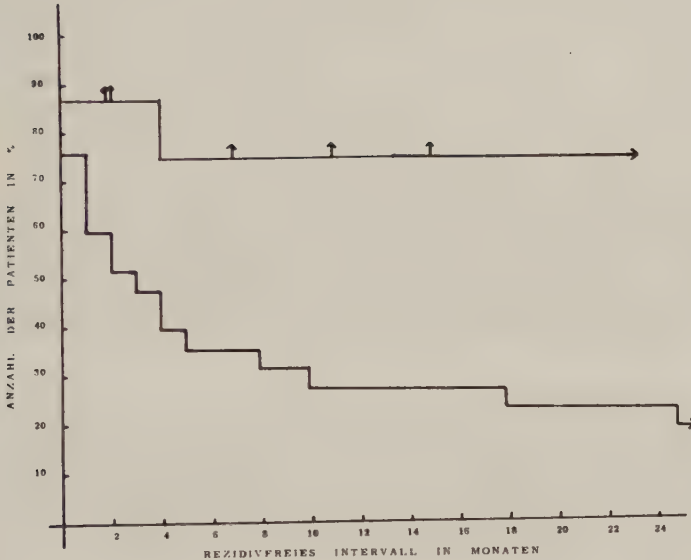


Abb. 7: Vergleichende Untersuchung 20 allein bestrahlter und 8 synchronisiert behandelter (obere Kurve) Patienten mit fortgeschrittenem Nasennebenhöhlen-Karzinom. Folgende Klassifizierungen wurden zusammengefaßt:

T_{4,N_{0-2},M_0} ; T_{1-4,N_3,M_0} ; T_{1-4,N_{0-3},M_1}

Für die Bewertung wurden Ansprechen des Tumors und rezidivfreies Intervall hinzugezogen. Die Pfeile entsprechen Patienten, welche - bisher rezidivfrei - in Kontrolle sind.

Von 8 Patienten mit einem Nasopharynx-Karzinom fanden sich 2 Versager, die übrigen Patienten zeigten eine deutliche Tumorrückbildung (Tab.11).

Das Ergebnis der synchronisierten Strahlentherapie bei 21 Patienten mit einem fortgeschrittenen Kehlkopf-Karzinom zeigt, daß 17 von ihnen auf die Behandlung ansprachen. Bei den zwei Versagern bestanden große Rezidive in bereits vorbestrahlten Regionen.

Wichtig ist die Beobachtung, daß von 12 Rezidiven in bereits bestrahlten Bezirken 9 Patienten angesprochen haben (Tab.12).

Eine 72-jährige Patientin (H.R.) wurde im Juni 1971 wegen eines Neoplasma des Larynx überwiesen ($T_3N_0M_0$); eine entnommene Probeexcision am rechten Stimmband ergab ein nicht verhornendes Plattenepithel. Daraufhin Beginn der Bestrahlungen. Im Januar 1972 erneute Einweisung wegen eines Rezidivs des Larynx-Karzinoms. Die Patientin wurde nun synchronisiert behandelt. Insgesamt erhielt sie 13 g 5-FU und 5000 rd HD. Die letzte Kontrolluntersuchung im März 1973 ergab keinen Anhalt für ein Rezidiv.

Bei einem 66-jährigen Patienten (F.M.) war im April 1970 ein Karzinom im Bereich des rechten Sinus Morgagni und des rechten Taschenbandes festgestellt worden ($T_2N_0M_0$). Die Behandlung erfolgte mit Tele-Cobalt-60-Bestrahlung. Kontrolluntersuchungen im Januar 1971 ergaben ein Karzinom im vorderen Drittel des rechten Stimmbandes. Bei der anschließend durchgeführten Synchronisationsbehandlung wurden dem Patienten 13,75 g 5-FU verabreicht und 4000 rd HD eingestrahlt. Die letzte Kontrolle im Oktober 1971 ergab keinen Anhalt für ein Rezidiv.

Leider verstarb der Patient inzwischen an den Folgen eines perforierten Magenculcus.

Abbildung 8 zeigt eine vergleichende Untersuchung von 54 allein bestrahlten und 22 synchronisiert behandelten Kehlkopf-Karzinomen fortgeschrittenen Stadiums. Es wurden gleiche Klassifizierungen zusammengefaßt.

Unter den 8 Patienten mit einem Zungen-Karzinom befanden sich nur zwei Versager. Bei den übrigen konnten die Ergebnisse zufriedenstellen. Zwei Patienten wurden auf Grund eines Rezidivs eines bereits vorbehandelten Karzinoms synchronisiert; bei

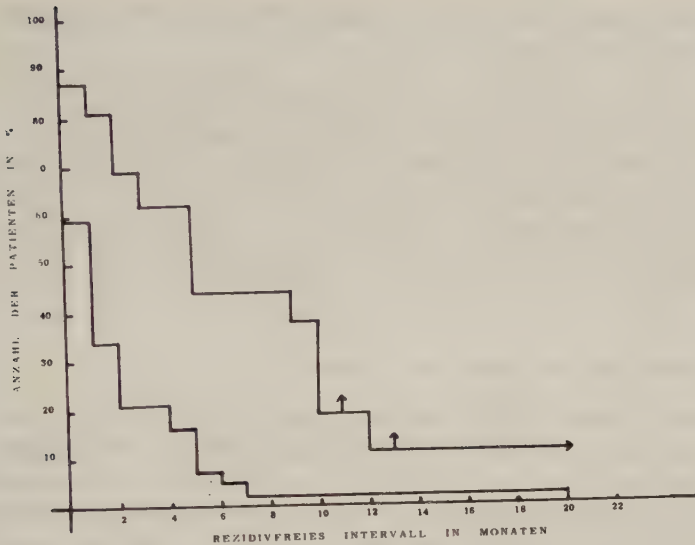


Abb 8: Vergleichende Untersuchung 54 allein bestrahlter (untere Kurve) und 22 synchronisiert behandelter Patienten (obere Kurve). Folgende Klassifizierungen wurden zusammengefaßt:

T_{4,N_{0-2},M_0} ; T_{1-4,N_3,M_0} ; T_{1-4,N_{0-3},M_1}

Für die Bewertung wurden Ansprechen des Tumors und rezidivfreie Intervalle hinzugezogen. Die Pfeile entsprechen Patienten, welche - bisher rezidivfrei - in Kontrolle sind.

ihnen war eine komplette Rückbildung des Rezidivs zu beobachten (Tab.9).

Von 10 Patienten mit einem Tonsillen-Karzinom sprachen 6 Patienten an, wohingegen in 4 Fällen kein Ansprechen des Tumors zu beobachten war (Tab.13). Bei drei Patienten, die nach einer Tonsillektomie nachbestrahlt wurden, war bei der anschließenden Synchronisationstherapie der Rezidive kein Erfolg zu verzeichnen.

Erwähnung bedarf jedoch das Ergebnis bei einem 48-jährigen Patienten (E.G.H.):

Ende 1971 wurde wegen eines Plattenepithel-Karzinoms der rechten Tonsille eine Tonsillektomie und Excision eines Lymphoms aus der gleichen Halsseite vorgenommen. Die faustgroßen Lymphome der rechten Halsgefäßscheide mußten belassen werden. Im Januar 1972 wurde die Synchronisationstherapie durchgeführt. Bereits nach 8 g 5-FU und 3200 rd OD hatten sich die Lymphome der rechten Halsgefäßscheide völlig zurückgebildet. Insgesamt wurden 17 g 5-FU gegeben und 5600 rd eingestrahlt. Der Patient ist bis heute rezidivfrei.

b) Ergebnisse bei Adeno-Karzinomen

Insgesamt wurden 6 Patienten mit einem Adeno-Karzinom behandelt. Es handelte sich um drei Patienten mit einem Oesophagus-Cardia-Karzinom und um drei Patienten mit einem Magen-Karzinom. Von den Oesophagus-Cardia-Karzinomen sprach ein Patient auf die Behandlung nicht an, bei den anderen zwei Patienten hingegen war eine komplette bis vollständige Remission des tumorösen Geschehens zu beobachten (Tab.14).

In diesem Zusammenhang der Fall eines 79-jährigen Patienten (P.L.), bei dem aus internistischen Erwägungen ein operatives Eingreifen nicht möglich war:

Eine im Februar 1972 angefertigte Röntgenaufnahme des Oesophagus zeigte einen ausgedehnten Tumor, der das distale Oesophagusdrittel und die Fornix des Magens ergriffen hatte. Eine Oesophaguskopie, bei der eine Probeexcision entnommen wurde, ergab den Befund eines drüsenbildenden Karzinoms. Es wurden insgesamt 13 g 5-FU und 2 g Endoxan gegeben; eingestrahlt wurden auf den Oesophagus insgesamt 5000 rd HD. Nach Abschluß der Behandlung zeigten sich glatte Passagenverhältnisse, insbesondere erschien der Fornix-Bereich des Magens tumorfrei.

Bei den Patienten mit einem Magen-Karzinom sprach ebenfalls ein Patient nicht an auf diese Behandlung. Ein Patient zeigte röntgenologisch eine deutliche Tumorrückbildung (Tab.14). Das Ergebnis des dritten Patienten, einer 71-jährigen Frau (G.Sch.), soll kurz geschildert werden:

Bei der Patientin wurde ein an Größe zunehmendes Ulcus der kleinen Kurvatur des Magens seit 1969 beobachtet. Im April

1971 war der Defekt fünfmarkstückgroß. Probeexcisionen bei einer Gastroskopie zeigten das histologische Bild eines Magenkarzinoms. Ein operatives Vorgehen wurde mit internistischer Begründung abgelehnt. Es wurden insgesamt 12 g 5-FU und 5000 rd HD eingestrahlt. Inzwischen, 1 1/2 Jahre nach der Behandlung, zeigt sich röntgenologisch der Defekt an der kleinen Kurvatur unverändert, die jetzt bei einer Gastroskopie entnommenen Probeexcisionen ergaben keinen Anhalt für einen malignen Befund.

Kein Ansprechen des Tumors wurde bei 4 Patienten mit einem rezidivierendem Rektum-Karzinom beobachtet; zwei dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie (Tab.8).

4. Ergebnisse der synchronisierten Chemotherapie

Die synchronisierte Chemotherapie wurde vorwiegend bei Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom durchgeführt (Tab.15,15b). Es wurden nur solche Patientinnen in das Programm einbezogen, die mindestens in 2 Organbezirken, z.B. Lunge und Skelettsystem, Fernmetastasen aufwiesen (Tab.15c).

Von den 13 behandelten Patientinnen sprachen 7 auf die Therapie an, bei 5 Patientinnen war kein Ansprechen des Tumors zu verzeichnen, in einem Fall konnte die Therapie nicht konsequent durchgeführt werden.

Bei drei der erfolgreich behandelten Patientinnen fand sich auf Grund der üblichen nuklearmedizinischen, röntgenologischen und laborchemischen Untersuchungen eine vollständige Remission, bei 3 weiteren eine deutliche Remission des tumorösen Geschehens (Tab.15).

Inwieweit die Ergebnisse durch zusätzliche Gabe von Masterid beeinflusst wurde, ist nicht ganz geklärt; allerdings hatte bei diesen Patientinnen die bereits vor der Therapie erfolgte Masterid-Gabe keinen therapeutischen Effekt. Kontrolluntersuchungen zeigten, daß bei diesen Patienten nach 6 Monaten die Metastasierung nicht weiter fortgeschritten ist; insbesondere imponieren die osteolytischen Knochenmetastasen jetzt

als sklerosierte Herde. In diesem Zusammenhang der Fall einer 45-jährigen Patientin (L.T.):

Bei ihr wurde im November 1970 wegen eines adenoiden Karzinoms eine rechtsseitige Ablatio mammae durchgeführt. Trotz der üblichen Nachbestrahlung fanden sich im Januar 1971 multiple bis handtellergroße Infiltrate der Haut, die am ganzen Rumpf verteilt waren. Außerdem wurden mehrere osteolytische Herde besonders bei LWK 3 festgestellt. Nach der Gabe von 12 g 5-FU und 10 g Endoxan waren die Infiltrate beseitigt, die osteolytischen Herde erschienen sklerosierend, der LWK 3 war nach einer Bestrahlungsdosis von 5000 rOD remineralisiert. Auch die Senkung hatte sich von anfänglich 70/100 auf 20/40 reduziert.

Erwähnenswert erscheint auch das Ergebnis bei einer 75-jährigen Patientin (A.B.):

Es bestand ein seit 30 Jahren an Volumen zunehmender, zuletzt faustgroßer exulcerierter Tumor der linken Mamma. Es wurde eine Amputatio mammae durchgeführt. Die Histologie ergab ein Carcinoma adenomatosum (Tab.). Zur Klärung einer Strahlentherapie wurden die üblichen Voruntersuchungen durchgeführt. Dabei zeigten sich multiple Fleckschatten in beiden Lungenunterfeldern, außerdem osteolytische Herde des 5-7 BWK. Bei der klinischen Untersuchung wurde eine faustgroße Metastase links axillär festgestellt. Die Blutsenkung betrug 120/135. Daraufhin Beginn der synchronisierten Chemotherapie. Insgesamt wurden 10 g 5-FU und 10 g Endoxan gegeben. Die Metastase links axillär erhielt 4000 rOD, die gleiche Dosis wurde auf die Wirbelkörper eingestrahlt. Der Thoraxbefund normalisierte sich zusehends, Metastasen waren nicht mehr tastbar, die osteolytischen Herde in den Wirbelkörpern erschienen osteoplastisch. Die BSG betrug nach der Therapie 25/40.

Eine Patientin wurde auf Grund der Diagnose Hepatom synchronisiert chemotherapiert. Es war eine deutliche Tumorrückbildung zu beobachten; die Patientin ist seit 7 Monaten rezidivfrei (Tab.5).

D. Diskussion

1. Die Bedeutung des TNM-Systems

Die konventionelle Einteilung der Ausdehnung maligner Tumoren nach Stadien in Gruppen ist ungünstig, weil sie subjektiven Bewertungen unterliegen kann. Diese Tatsache veranlaßte dann auch die Union Internationale Contre le Cancer, eine einheitliche klinische Klassifizierung auszuarbeiten. Das Ergebnis ist das 1970 erschienene Buch "Klassifizierung maligner Tumore nach dem TNM-System". Diese Einteilung maligner Tumore, die auf der Feststellung der Ausdehnung einer Geschwulst anhand verschiedener, genau festgelegter Qualitätsmerkmale beruht, ermöglicht so eine klinische Beschreibung, die verschiedenen Zwecken dienlich ist: Hauptsächlich ist es dadurch ermöglicht worden, den Erfahrungsaustausch zwischen verschiedenen nationalen und auch internationalen Forschungszentren zu fördern, Ergebnisse in einer sinnvolleren Weise als bisher zu vergleichen und Behandlungen zu planen. Nur unter solchen Voraussetzungen ist es möglich, Behandlungsergebnisse, wie z.B. die der synchronisierten Strahlentherapie, anschließend zu beurteilen und einer kritischen Betrachtungsweise zu unterziehen.

In der Universitäts-Strahlenklinik im Klinikum Charlottenburg wird deshalb zusammen mit der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik das TNM-System seit langer Zeit angewendet (SCHWAB, 1968) und findet in der vorliegenden Arbeit Berücksichtigung.

2. Verfahren der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie

a) Möglichkeiten einer Teilsynchronisation von Tumorzellen

Bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen hat sich zunächst die Frage nach der Synchronisationstechnik gestellt. Die Festlegung der technischen Einzelheiten wird durch die fehlende Übertragbarkeit von experimentellen Daten auf den

Tumorpatienten (VOLL et al., 1972) und die Tatsache erschwert, daß innerhalb eines Tumors verschiedene meßbare Werte beobachtet werden. In Tab.16 sind einige Daten zusammengestellt, die SHIRAKAWA, LUCE, TANNOK und FRET (1970) innerhalb eines Melanoms der Größe 3,0 x 1,7 mm feststellten. So unterschieden sich Zellzahl und Mitoseindex um einen Faktor vier innerhalb verschiedener Bezirke des Tumors; ähnliche Unterschiede ergaben sich für die proliferierende Fraktion, die Synthese-Zeit und die Zykluszeit.

Deshalb ergibt sich als klinische Konsequenz die Notwendigkeit, die Blockade, d.h. das Sammeln der Tumorzellen, möglichst im gleichen Stadium durchzuführen, in dem auch die Bestrahlung erfolgt (TROT, 1971).

Hier ergeben sich Nachteile bei der Anwendung von 5-Fluorouracil. Auf Grund der Untersuchungen von BICK und BROWN (1963) sowie von SINCLAIR scheint die G_2 -Phase die höchste Strahlensensibilität aufzuweisen. Nach der Blockade der Synthese-Phase müssen die Zellen also diese Phase durchlaufen, um in ein sensibles Stadium zu gelangen. Aus Tab.17 geht hervor, daß die entsprechenden Synthesenzeiten verschiedener Tumoren - verglichen mit der Zykluszeit - nur wenig variieren. Günstiger erscheint die Verwendung von Vincristin, welches die G_2 -Phase - aber auch die Mitose-Phase - reversibel blockiert (Übersicht CONSTANZI, COLTMAN, 1969). Nachteil dieses Verfahrens ist die Tatsache, daß ein Teil der Zellen erst im Mitose-Stadium blockiert wird.

Die Frage der Blockade-Zeit wurde bereits von NITZE et al. (1971) sowie von KLEIN et al. (1971, 1972) und auch von HARTWICH, FUCHS und NEIDHARDT (1972) untersucht. Theoretisch wäre eine unendlich lange Blockade-Zeit am günstigsten. NITZE et al. (1971) ermittelten bei der Untersuchung von nach verschiedenen Blockade-Zeiten entnommenen Probeexcisionen einen optimalen Wert von 12 Stunden. Längere Zeiten führten zu keinem besseren Ergebnis. Ursache ist wahrscheinlich eine Unfähigkeit der Zelle, in die Synthese-Phase einzutreten, wenn die Blockade zu lange dauert. Gleiches gilt für Vincristin.

Hier ist, nach entsprechenden Ergebnissen von KLEIN et al.

(1972), eine optimale Zeit von 20 Stunden anzunehmen.

b) Bestrahlung teilsynchronisierter Tumoren

Weitaus weniger Spielraum als bei der Ermittlung der Blockade-Zeit besteht bei der Festlegung der Einzeldosen bzw. der Fraktionierung der Dosis. Durch Untersuchungen von AMMON et al. (1972) konnte gezeigt werden, daß auch bei der synchronisierten Strahlentherapie die volle tumorwirksame Dosis von 5000 bis 6000 rd eingestrahlt werden muß. Bei den ersten Behandlungen wurden wegen des schnellen Einschmelzens des Tumors nur $\frac{2}{3}$ der erforderlichen Dosis eingestrahlt. Es handelte sich seinerzeit um 8 Patienten. Bei 5 Personen fand sich jedoch nach einer abschließenden Untersuchung noch ein Resttumor. Zwei Patienten sind allerdings bis heute, 2 $\frac{1}{2}$ Jahre nach der Bestrahlung, rezidivfrei; bei ihnen war ein Rezidiv eines bereits vorbestrahlten Tumors der Nasennebenhöhle mit einer Herddosis von nur 4000 rd behandelt worden.

Die Untersuchung der rezidivfreien Intervalle bei 150 Patienten mit verschiedenen malignen Tumoren (KNAUER, 1968) ergab, daß die tumorwirksame Dosis innerhalb von 40-45 Tagen eingestrahlt werden sollte. Unter der Annahme, daß 6 Wochen für die Bestrahlung zur Verfügung stehen, müßte bei zwei Sitzungen pro Woche eine Herddosis von 1000 rd erreicht werden. Dieses Ziel wurde bei 4 Patienten angestrebt. Nach Abschluß der Behandlung zeigten die Patienten ausgedehnte fibrotische Hautveränderungen im Bestrahlungsfeld. Die Beobachtungszeit nach Abschluß der Therapie beträgt jetzt 4 Monate; die Patienten sind makroskopisch rezidivfrei. Die Einzeldosen variierten zwischen 600 und 680 rd an der Oberfläche. In diesem Zusammenhang muß auf die Untersuchungen von EICHHORN et al. (1972) hingewiesen werden, die sich die Frage stellten, ob eine drastische Änderung der Einzeldosen und der Fraktionierungsweise bei gleicher Gesamtdosis zu einer deutlichen Änderung der Bestrahlungswirkung auf menschliche Tumoren führt. Es

zeigte sich dabei, daß die Quote der vollständig zerstörten Tumoren nach täglicher Bestrahlung mit niedrigen Dosen eher höher liegt als diejenige nach Bestrahlung mit hohen Einzeldosen.

Interessant sind in diesem Zusammenhang auch einige in vitro-Versuche. HOLFORD (1966) und LITTLE (1970) untersuchten den Einfluß hoher Dosen auf die DNS-Synthese synchron wachsender Zellpopulationen. Beide Autoren fanden, daß Dosen über 1000 rd nicht nur eine dosisabhängige Verlängerung der folgenden Zyklusabschnitte herbeiführen, sondern auch eine vom Zyklus unabhängige Schädigung der DNS-Synthese zur Folge haben; auch durch niedrigere Dosen wird die Dauer der G_2 -Phase und der M-Phase verlängert (KOVACS, Van't HOF, 1971). POHLIT (1970) konnte an einem biophysikalischen Modell zur Strahlentherapie bei fraktionierter Dosis nachweisen, daß Tumorzellen mit einer D_{37} von 200 rd eine optimale Einzeldosis von 600 rd benötigen. Dabei würden nur 6 % der gesunden, aber 80 % der Tumorzellen irreparabel geschädigt.

Wegen der beschriebenen Beobachtungen sowohl bei in vitro-Versuchen als auch bei Untersuchungen maligner Tumore am Menschen ist darauf hinzuweisen, daß Einzeldosen von 500 rd (bezogen auf 0,5 cm Tiefe) nicht überschritten werden sollten.

c) Zytostatische Therapie teilsynchronisierter Tumore

Die Chemotherapie teilsynchronisierter maligner Tumore stellt wie die Strahlentherapie den Versuch dar, verschiedene für die Proliferation und Funktion der Tumorzellen notwendige Stoffwechselwege zu blockieren und somit das weitere Tumorwachstum zu verhindern oder gar den Tumor zu zerstören.

KLEIN et al. (1971, 1972) wiesen in tierexperimentellen Untersuchungen an Tumoren mit bekanntem Wachstumsverhalten nach, daß durch Vincristin in vivo eine synchron proliferierende Subpopulation geschaffen werden kann und daß dieses Phänomen

für eine gezielte Cyclophosphamid-Gabe während der DNS-Synthese und der G_2 - M - Phase synchronisierter Tumorzellen therapeutisch genutzt werden kann.

Basierend auf diesen tierexperimentell gewonnenen Ergebnissen, versuchten KLEIN et al. (1972) sowie HARTWICH et al. (1973) eine synchronisierte Chemotherapie mit Cyclophosphamid (Endoxan) bzw. mit Ifosfamid, die ihre größte Wirksamkeit in der S- und der G_2 -M-Phase entfalten. Sie applizierten aber die Zytostatika nur zu dem Zeitpunkt, in dem ein großer Teil der Tumorzellen in der DNS-Synthese zu erwarten war. Dies hat den Nachteil, daß die synchronisierten Zellen nach Aufheben der Blockade mit Vincristin den größten Teil des Zyklus durchlaufen müssen, um die S-Phase zu erreichen.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen hat sich die Universitäts-Strahlenklinik und -Poliklinik im Klinikum Charlottenburg entschlossen, noch während der Blockade durch Vincristin Cyclophosphamid zu geben, um einer möglichen Desynchronisation aus dem Wege zu gehen. Es wurde dabei von der Überlegung ausgegangen, daß die G_2 -M-Phase zumindest ebenso sensibel ist wie die Synthese-Phase.

Dieses Vorgehen ist auch deshalb gerechtfertigt, weil die Zykluszeit, insbesondere die G_1 -Phase, äußerst variabel ist. So beobachtete TANNOCK (1969) sehr variable Zykluszeiten von Tumorzellen, welche durch Variation der G_1 -Phase bedingt sind. Die präsynthetische G_1 -Phase weist eine Schwankungsbreite von wenigen Stunden bis zu Tagen auf. Es müßte also, um exakt vorgehen zu können, die Generationszeit der verschiedenen Tumorzellen bekannt sein. In vitro gelingt es, exakte Angaben über die Zykluszeit und die Synthese-Dauer zu erhalten; klinisch ist eine Berechnung der Zykluszeit aus der Tumorverdoppelungszeit gelungen (ANDREWS, 1969), jedoch nur für den einfachsten Fall verwendbar, wenn nämlich alle Zellen am Zyklus teilnehmen und keine Zellen absterben.

3. Auswertungsmöglichkeiten

In der Strahlentherapie maligner Tumore gibt es Kriterien, die aufgestellt wurden, um Richtlinien und Erfolge in der Behandlungsweise aufzuzeigen. So verfährt man bei der Behandlung maligner Tumore in der Weise, daß man zunächst die Größe und Ausmaße des Tumors beschreibt. Nach der eigentlichen Behandlung wird der Erfolg oder Mißerfolg auf der Basis von festgelegten "Überlebenszeiten" gemessen; tritt innerhalb eines bestimmten Zeitraumes kein Symptom auf, das auf eine neuerliche Erkrankung an einem Tumor schließen läßt, so gilt das Leiden als geheilt.

Bei der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie handelt es sich um ein neues Prinzip zur Behandlung maligner Tumore. Um über einen Erfolg oder Mißerfolg dieser Methode eine Aussage zu treffen, ist es aus verständlichen Gründen nicht zu verantworten, erst Jahre vergehen zu lassen, um anschließend in einer Analyse Vor- und Nachteile dieser Methode festzustellen. Bei der heutigen Entwicklung von Verfahren und der Ausbreitung der Erkrankung an malignen Tumoren müssen daher Kriterien gesucht werden, die es gestatten, in kürzerer Zeit eine verbindliche Aussage über eine neue Methode zu treffen.

Bei der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie wurden daher folgende Auswertungsmöglichkeiten zur Beurteilung herangezogen:

- (a) Die behandelten Patienten wurden nach Abschluß der Behandlung untersucht, wobei subjektiv festgestellt wurde, ob der Tumor auf die Behandlung angesprochen hat oder nicht. Da vor der Behandlung eine Klassifizierung nach dem TNM-System stattfand, konnte eine exakte Beurteilung von Lage und Ausdehnung der Erkrankung erfolgen.
- (b) Den Patienten wurde zur Auflage gemacht, sich in bestimmten Zeitabschnitten zu Kontrolluntersuchungen zu melden. Bei diesen Untersuchungen wurden neben einer subjektiven Inspektion alle notwendig erscheinenden röntgenologischen, labor-

chemischen und szintigraphischen Kontrollen ausgeführt, so daß es möglich war, bei etwaigem Auftreten eines Rezidivs eine genaue Zeitangabe zu machen, aus der dann die sogenannten "rezidivfreien Intervalle" errechnet wurden.

(c) Nach solchen Kriterien verfahrend, drängt sich die Frage nach Vergleichsmöglichkeiten zu anderen Verfahren der Behandlung maligner Tumore auf. Hier ist grundsätzlich zu sagen, daß die synchronisierte Strahlentherapie bei der Behandlung des Larynx- und des Nasennebenhöhlen-karzinoms günstiger zu sein scheint als die bisherige alleinige Strahlentherapie. Mit der Strahlentherapie nach Teilsynchronisation können noch Tumorstadien mit Aussicht auf Erfolg behandelt werden, die bisher einer wirksamen Beeinflussung nicht mehr zugänglich waren.

Ein Vergleich mit der üblichen Strahlentherapie ist also möglich. Schwieriger ist es jedoch, differenziertere Vergleiche anzustellen. Dies geht nur, wenn man von gleichen Voraussetzungen ausgeht, also beispielsweise bei den zu vergleichenden Verfahren vor der Behandlung eine Klassifizierung nach dem TNM-System vorgenommen hat. Dies gilt besonders beim Vergleich zu anderen neuartigen Verfahren wie zum Beispiel der Strahlentherapie unter Sauerstoffüberdruck. Zudem wurde die synchronisierte Strahlen- und Chemotherapie ausschließlich bei fortgeschrittenen Tumoren angewendet, wo oft ein Rezidiv eines bereits bestrahlten Tumors behandelt wurde.

4. Synchronisation von Tumorrezidiven

Von besonderem Interesse ist die synchronisierte Strahlentherapie sauerstoffarmer Tumore, also insbesondere für Tumorrezidive in einem bereits vorbestrahlten Bezirk.

KRUUV und SINCLAIR haben die Strahlensensibilität synchroner sauerstoffarmer und sauerstoffreicher Zellen in Abhängigkeit vom jeweiligen Generationsstadium untersucht. Abbildung 9 zeigt die Strahlensensibilität verschiedener Entwicklungssta-

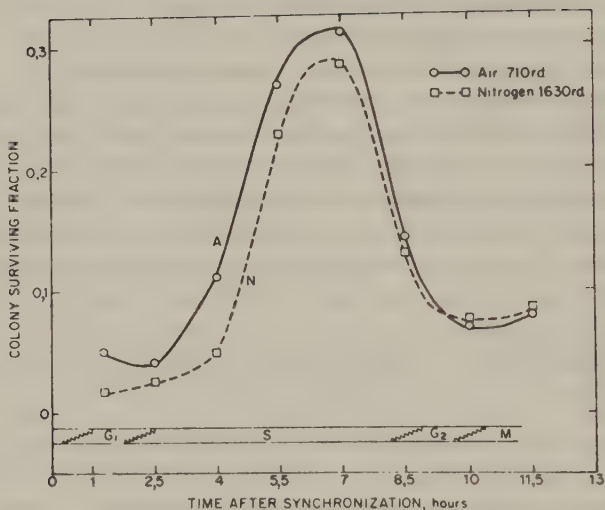


Abb. 9: Abhängigkeit der Strahlensensibilität sauerstoffarmer und sauerstoffreicher Zellen vom Zellzyklus

Aus: KRUUV, J. and SINCLAIR: Radiation Research 36 (1968), 45

dien sauerstoffarmer und sauerstoffreicher Zellen. Man erkennt den identischen Verlauf der Strahlensensibilität, wie es bei sauerstoffreichen Zellen der Fall ist. Es brauchen nur - dem fehlenden Sauerstoffeffekt entsprechend - höhere Dosen eingestrahlt zu werden. Somit ist erklärt, weshalb bei der synchronisierten Strahlentherapie keine Einsparung der Dosis möglich ist. Zunächst erfolgt wegen der erhöhten biologischen Wirksamkeit der synchronisierten Strahlentherapie, wie auch in vivo am Tierexperiment durch GANZER und NITZE (1970) demonstriert werden konnte, ein beschleunigter Abbau des Tumors. Danach bleiben noch sauerstoffarme Zellen übrig, welche auch im Experiment von POWERS und TOLMACH (1964) nachzuweisen waren.

Bei der synchronisierten Strahlentherapie wird der Verlust an

Strahlensensibilität durch den fehlenden Sauerstoffeffekt wegen der erzielten Erhöhung der Empfindlichkeit des Tumors zum großen Teil wieder ausgeglichen.

Derartige Überlegungen erklären die zum Teil überraschend guten Resultate bei Tumorrezidiven im HNO-Bereich.

5. Konsequenzen für die weitere Durchführung

Die bisher erhaltenen Ergebnisse der Anwendung der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie lassen es zu, Richtlinien auszuarbeiten, die für die technische Durchführung und Indikationsstellung von Bedeutung sind. So kann gelten:

(1) Die Blockade bei der Anwendung von 5-Fluorouracil sollte zwölf, diejenige mit Vincristin dagegen zwanzig Stunden dauern.

(2) Die Einzeldosen sollten 500 rd an der Oberfläche nicht überschreiten. Bei zweimaliger Anwendung pro Woche sollte die gesamte Dosis möglichst binnen 6 Wochen eingestrahlt werden.

(3) Eine Dosiseinsparung erfolgt nicht, es muß die gleiche Herddosis eingestrahlt werden, wie bei der üblichen Strahlentherapie.

(4) Fernmetastasen lassen sich mittels der synchronisierten Strahlentherapie nicht beeinflussen.

(5) Bei ausgedehnter Fernmetastasierung empfiehlt es sich, neben der synchronisierten Strahlentherapie eine synchronisierte Chemotherapie durchzuführen. Dies besonders bei metastasierenden Mamma-Karzinomen.

(6) Mit der geschilderten Technik sind insbesondere Tumorstadien noch erfolgreich anzugehen, die bisher nicht mehr beeinflussbar waren; dies sind besonders Rezidive in bereits vorbestrahlten Bezirken.

(7) Metastasen, Melanome, lokale Rezidive von Rektum-Karzinomen und unbekannte Primärtumore sprechen auf die Behandlung nicht an.

(8) Ungeeignet sind Patienten in einem schlechten Allgemein-

zustand. Bei diesen Patienten war die synchronisierte Strahlen- und Chemotherapie nicht konsequent durchzuführen.

(9) Gravierende Nebenerscheinungen, insbesondere eine Verschlechterung des Blutbildes, die zum Abbruch der Therapie gezwungen hätte, wurden nicht beobachtet.

(10) Für eine exakte klinische und wissenschaftliche Auswertung der Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie ist es notwendig, eine einheitliche Klassifizierung der malignen Tumore vor der Behandlung anhand des TNM-Systems vorzunehmen.

Nur so wird es auch möglich sein, einen Vergleich mit Resultaten der bisher üblichen Strahlentherapie anzustellen und auch die Ergebnisse mit anderen Kliniken gemeinsam auszuwerten.

E. Zusammenfassung

Bei in vitro-Versuchen konnten synchron wachsende Zellpopulationen gezüchtet werden. Die Strahlensensibilität dieser Zellen ist abhängig vom jeweiligen Entwicklungsstadium. Die maximale Strahlensensibilität zeigt das praemitotische G₂-Stadium. Die Vorstellung einer synchronisierten Strahlentherapie konnte bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren realisiert werden. Nach Gabe von 5-Fluorouracil oder Vincristin finden sich in Probeexcisionen bis zu 2,5 mal mehr Mitosen als vor der Synchronisation. Allerdings sind genauere Daten von in vitro-Versuchen nicht auf Tumor-Patienten übertragbar, so daß auf experimenteller Basis keine exakte Planung der synchronisierten Strahlentherapie möglich ist. Es wurden deshalb bei einem klinischen Versuch 110 Patienten mit der synchronisierten Strahlen- und Chemotherapie behandelt. Die erhaltenen Ergebnisse und eine Analyse der Daten experimenteller Ergebnisse anderer Autoren liefern Richtlinien für die klinische Durchführung und Indikation der synchronisierten Strahlentherapie: Blockadezeit sollte für 5-Fluorouracil 12, für Vincristin 20 Stunden sein. Einzeldosen sollten 500 rd nicht überschreiten. Es erfolgt keine Dosiseinsparung. Fernmetastasen sind nicht zu beeinflussen. In diesem Fall kann synchronisiert Endoxan gegeben werden. Tumorrezidive in bereits bestrahlten Bezirken sind für die synchronisierte Strahlentherapie geeignet. Derartige Tumorformen galten bisher als wenig strahlensensibel. Metastasen, Melanome, lokale Rezidive von Rektum-Karzinomen sind nicht beeinflussbar. Vor einer Behandlung sollte eine Klassifizierung des Tumors nach dem TNM-System erfolgen. Die synchronisierte Strahlen- und Chemotherapie stellt eine wesentliche Bereicherung in der Behandlung strahlenresistenter maligner Tumorformen dar. Die bisherigen, zum Teil überraschenden Erfolge und die sich hieraus ergebenden Konsequenzen ermutigen, die synchronisierte Strahlentherapie und die synchronisierte Chemotherapie weiter zu verfolgen.

F. Tabellen - Anhang

Patient	BSG	Hb (mg %)	Erythrozyten ($10^6/\text{mm}^3$)	Thrombozyten (pro mm^3)	Leukozyten (pro mm^3)
F.Z.	19/38	14,1	4,6	160 000	5000
15 g 5-FU	30/65	14,6	4,6	200 000	8000
J.O.	39/71	13,4	4,5	230 000	4400
14 g 5-FU	12/30	14,0	4,4	224 000	5200
R.O.	10/29	12,6	4,1	226 000	5000
11 g 5-FU	16/44	13,2	4,2	250 000	3200
E.H.	63/108	9,3	3,48	---	10900
17 g 5-FU	---	12,6	4,12	---	6000
E.Sch.	21/44	15,0	5,3	106 000	6000
6,5g 5-FU	---	14,6	5,1	180 000	10800
B.M.	6/21	12,2	3,96	153 000	4000
14,5 g 5-FU	---	13,6	3,26	192 000	3300
W.Sch.	26/46	14,8	4,4	208 000	5600
16 g 5-FU	---	15,0	4,3	---	5000
P.H.	2/6	14,6	4,8	219 000	5000
5 g 5-FU	7/17	14,2	4,55	210 000	5000

Tab. 1: Blutbildveränderungen bei 22 Patienten vor und nach der Behandlung mit der synchronisierten Strahlentherapie

Forsts. Tab. 1

Patient	BSG	Hb (mg %)	Erythrozyten ($10^6/\text{mm}^3$)	Thrombozyten (pro mm^3)	Leukozyten (pro mm^3)
H.v.R.	31/40	18,6	5,5	246 000	8600
10 g 5-FU	3/13	18,3	5,12	209 000	5100
Ch.W.	10/30	14,2	4,8	214 000	7800
15 g 5-FU	5/14	13,4	4,1	258 000	4200
M.Z.	140/150	10,0	2,9	144 000	4500
17 g 5-FU	110/125	10,0	3,05	98 000	3300
K.Sch.	55/82	10,4	3,6	190 000	3400
7 g 5-FU	49/93	9,6	3,5	236 000	4600
G.M.	10/29	12,8	3,7	---	3200
17 g 5-FU	50/90	9,8	2,7	---	1800
H.L.	45/69	14,6	5,0	196 000	7400
11 g 5-FU	84/123	8,4	2,9	134 000	1400
P.P.	20/46	14,8	5,0	---	8800
16 g 5-FU	12/30	14,9	4,7	---	12000
G.P.	90/118	16,2	4,6	300 000	7200
15 g 5-FU	36/66	16,2	4,0	266 000	3900

Patient	BSG	Hb (mg %)	Erythrozyten ($10^6/\text{mm}^3$)	Thrombozyten (pro mm^3)	Leukozyten (pro mm^3)
E.Sch.	5/8	15,4	4,55	---	2400
15 g 5-FU	2/5	16,2	4,6	230 000	7000
H.R.	12/35	14,2	4,1	206 000	4000
13 g 5-FU	10/42	13,2	3,9	180 000	5200
J.Sp.	34/70	16,2	5,0	134 000	6000
17 g 5-FU	9/40	17,0	4,95	160 000	5800
A.R.	7/23	17,5	5,3	192 000	7400
19 g 5-FU	25/53	15,0	4,6	138 000	7200
R.B.	50/79	14,6	4,9	140 000	8800
12,5 g 5-FU	25/53	14,6	4,5	200 000	9500
R.B.	30/60	14,8	4,8	158 000	4000
15 g 5-FU	27/56	13,5	3,9	---	6000

Patient	Dosis	Hb (mg %)	Hb _E	Ery. ($10^6/\text{mm}^3$)	Leuko. (pro mm^3)	Thromb. (pro mm^3)	BSG
I.G.	15 g 5-FU	12,9	32	4,1	7800	340 000	180/190
	6,5 g Endoxan	7,7	32	2,45	4350	9 000	67/91
M.N.	10 g 5-FU	10,7	31	3,45	2600	170 000	78/120
	7 g Endoxan	12,2	33	3,75	2600	120 000	50/82
N.S.	12 g 5-FU	12,8	30,5	4,15	5500	260 000	101/132
	6 g Endoxan	11,6	30	3,9	3200	154 000	47/86
G.K.	5 g 5-FU	9,3	31	3,08	14800	261 000	80/122
		7,5	26	2,58	22000	?	111/145
M.G.	18 g 5-FU	8,9	30	2,95	3800	112 000	158/160
	9 g Endoxan	10,2	29	3,45	2100	25 000	70/116
L.F.	16 g 5-FU	13,6	31	4,35	5800	150 000	23/71
		11,6	34	3,35	4300	280 000	40/70
E.S.	17 g 5-FU	13,8	33	4,25	7200		30/70
	8,5 g Endoxan	10,6	32	3,4	2400		67/116

A.W.	21 g 5-FU	11,9	30	3,9	6800	222 000	40/55
	15 g Endoxan	11,8	34,5	3,4	2100	verklumpt	10/30
A.B.	10 g 5-FU	11,7	32	3,65	5000	228 000	120/135
	10 g Endoxan	13,6	33	4,05	4400	150 000	25/40
F.K.	18 g 5-FU	12,3	32,5	3,85	4300	1900000	35/50
	8,5 g Endoxan	9,8	34,5	2,8	1400	27 000	7/23
L.T.	12 g 5-FU	13,7	31,5	4,3	6000	182 000	70/103
	10 g Endoxan	10,4	32,5	3,1	2000	184 000	19/40

Tab. 2: Blutbildveränderungen anhand von 11 synchronisiert behandelten Mamma-Karzinomen

Lokalisation	Zahl der Patienten	Ø	-	+	++	+++
Hypernephrom	2			1		1
Melanom	4	1		3		
Nasopharynx	8		2	5	1	
Schilddrüse	4	1	1	2		
Mamma	13	1	5	3	1	3
Sarkom	3	1		1		1
Rektum	4		3	1		
Haut	2			2		
Oesophagus	3	1			1	1
Bronchus	4	1		2		1
Larynx	21	1	2	9	5	4
Hepatom	1			1		
Felsenbein	2		1	1		
Tonsillen	11	1	4	3	2	1
Zunge	8	1	1	2	3	1
Collum	1		1			
Kolon	1			1		
Nasennebenhöhlen	8		1		4	3
Mundboden	3	1			1	1
Metastasen	4	1	2	1		
Magen	3	1		1	1	
Gesamt	110	12	23	39	19	17

Tab. 3: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 110 Patienten

Beurteilung:	Ø	nicht zu beurteilen
	-	kein Ansprechen des Tumors
	+	deutliche Tumorrückbildung
	++	komplette Rückbildung, Metastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes, Beobachtungszeit weniger als 12 Monate
	+++	vollständige Remission, Beobachtungszeit mehr als 12 Monate

Patient	Diagnose	Klassifizierung	Vorbelastung	Dosis 5-FU und rHD	Ergebnis	Bemerkung
W.F. 48, m.	Bronchus-Ca	T ₄ N ₀ M ₀	----	19g+9,5g Endox. /5000	+++	
W.O. 63, m.	Bronchus-Ca	T ₄ N ₀ M ₁	5000	5g /1000	Ø	verstorben
P.P. 71, m.	Bronchus-Ca	T ₃ N ₁ M _{1c}	----	16g /4600	+	verstorben
G.P. 37, m.	Bronchus-Ca	T ₃ N ₁ M _{1c}	4000	15g /4000	+	verstorben
E.F. 70, f.	Unb. Primär-Tu.	T ₀ N ₃ M ₀	4000	15g /2000	+	
F.M. 73, f.	Unb. Primär-Tu.	T ₀ N ₃ M ₀	1600	13, 7, 5g/3400	-	verstorben
H.R. 52, m.	Unb. Primär-Tu.	T ₀ N ₀ M ₁	----	12g /4000	Ø	verstorben
A.S. 46, m.	Unb. Primär-Tu.	T ₀ N ₀ M ₁	----	13g /4600	-	verstorben

Tab. 4: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 4 Patienten mit einem Bronchus-Karzinom und bei 4 Patienten mit einem unbekannten Primär-Tumor

Patient	Diagnose	Klassifizierung	Vorbelastung	Dosis 5-FU und rHD	Ergebnis	Bemerkung
H.B.64, f.	Hypernephrom	$T_3 N_0 M_1$	6000	10g / 4000	+++	
E.M.62, m.	Hypernephrom	$T_3 N_0 M_1$	4000	12g / 6000	+	verstorben
E.St.73, f.	Hepatom	T N M	----	20g + 10g Endoxan	+	
R.O.64, f.	Felsenbein-Ca	$T_4 N_0 M_0$	----	11g / 5800	+	
E.O.72, m.	Felsenbein-Ca	$T_4 N_0 M_0$	----	15g / 4800	-	verstorben

Tab. 5: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 2 Patienten mit einem Hypernephrom, einer Patientin mit einem Hepatom und 2 Patienten mit einem Felsenbein-Karzinom

Patient	Diagnose	Klassifizierung	Vorbelastung	Dosis 5-FU und rHD	Ergebnis	Bemerkung
H.H. 59, m.	Haut-Ca	$T_3N_3M_0$	----	17g / 6000	+	verstorben
E.R. 68, m.	Haut-Ca	$T_4N_0M_0$	6000	12g / 4200	+	
J.F. 30, m.	Melanom	$T_3N_0M_1$	----	6g+5gEndoxan / 2000	+	verstorben
H.H. 65, f.	Melanom	$T_2N_3M_1$	----	5g / 2000	Ø	verstorben
G.P. 67, m.	Melanom	$T_2N_3M_1$	5000	12g / 4000	+	verstorben
H.V. 35, f.	Melanom	$T_2N_3M_1$	----	14g+7gEndoxan	+	verstorben

Tab. 6: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei
2 Patienten mit einem Haut-Karzinom und 4 Patienten
mit einem Melanom

Patient	Diagnose	Klassifizierung	Vorbelastung	Dosis 5-FU und rHD	Ergebnis	Bemerkung
H.N. 53, m.	Schilddrüsen-Ca	$T_3N_2M_1$	3000	11g / 3300	+	verstorben
I.R. 57, f.	Schilddrüsen-Ca	$T_3N_3M_1$	3000	15g / 4000	+	verstorben
P.S. 65, m.	Schilddrüsen-Ca	$T_3N_3M_1$	6000	20g+9,5g Endoxan / 5000	Ø	verstorben
E.S. 71, f.	Schilddrüsen-Ca	$T_3N_3M_0$	----	6,25g/3000	-	verstorben
N.M. 32, m.	Sarkom	$T_4N_0M_0$	4000	11g+5g Endoxan / 2000	+++	
C.P. 68, f.	Sarkom	$T_4N_{x+c}M_1$	----	16g / 4200	+	verstorben
W.V. 21, m.	Sarkom	$T_3N_0M_1$	6000	16g+4g Endoxan	Ø	verstorben

Tab. 7: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 4 Patienten mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsen-Karzinom und bei 3 Patienten mit einem Sarkom

Patient	Diagnose	Klassifizierung	Vorbelastung	Dosis 5-FU und rHD	Ergebnis	Bemerkung
A.B.57,f.	Rektum-Ca	$T_4 N_2 M_1$	5000	17g / 2300	+	verstorben
W.L.68,m.	Rektum-Ca	$T_4 N_X M_0$	----	5g / 2000	-	verstorben
W.S.42,m.	Rektum-Ca	$T_4 N_X M_0$	5000	1g+1gEndoxan		Abbruch wegen Unverträglichkeit
I.W.47,f.	Rektum-Ca	$T_4 N_X M_0$	4000	14g+11,5g Endoxan / 6000	-	
E.K.73,f.	Kolon-Ca	$T N M_1$	1800	20g / 5000	+	verstorben
C.H.30,f.	Collum-Ca	$T_3 N_2 M_1$	----	17g / 3800	-	

Tab. 8: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 4 Patienten mit einem Rektum-Karzinom, einer Patientin mit einem Kolon-Karzinom und einer Patientin mit einem Collum-Karzinom

Patient	Diagnose	Klassifizierung	OP	Vorbereitung rHD	Dosis 5-FU und rHD	Rezidivfr. Intervall (Monate)	Ergebnis
K.B.70,m.	Zungen-Ca	T ₃ N ₂ M ₀	--	----	16g / 5000	16	+++
x W.B.86,m.	Zungen-Ca	T ₃ N ₀ M ₀	--	3000	13g / 5600	1	++
x V.de K.68,m.	Zungen-Ca	T ₃ N ₂ M ₀	--	5200	17g / 6200	20	++
x O.H.80,f.	Zungen-Ca	T ₃ N ₀ M ₀	--	----	12g / 5200	3	-
K.H.56,f.	Zungen-Ca	T ₄ N ₃ M ₀	--	----	15g / 6000		+
x G.L.48,m.	Zungen-Ca	T ₃ N ₂ M ₀	--	----	13g / 5200	1	++
W.Sch.71,m.	Zungen-Ca	T ₂ N ₂ M ₀	--	----	5g / 2000	Therapieabbruch	+
x H.W.47,m.	Zungen-Ca	T ₄ N ₃ M ₀	--	----	10g / 6000	0	Ø
x E.Sch.80,m.	Mundboden-Ca	T ₄ N ₂ M ₀	--	6000	6,5g/2500	Therapieabbruch	Ø
B.M.62,m.	Mundboden-Ca	T ₃ N ₁ M ₀	+	5200	14,5g/4500	18	+++
M.E.75,f.	Mundboden-Ca	T ₃ N ₀ M ₀	--	2600	9g / 2000	12	++

Tab. 2: Ergebnis der synchronisierten Strahlentherapie bei 8 Patienten mit einem Zungen-Karzinom und 3 Patienten mit einem Mundboden-Karzinom

x = verstorben

Patient	Diagnose	Histologie	Klassifizierung	Vorbelaugung	Dosis 5-FU und rHD	Rezidivfreies Intervall	Ergebnis
U.Sch.46,f.	NNH-Ca	Plattenepithel	$T_4N_0M_0$	6000	12g / 4200	24 M	+++
K.O.70,m.	NNH-Ca	exulc.Plattenep.	$T_4N_2M_0$	----	10mg Vincristin / 5000	1 M	++
J.K.60,m.	NNH-Ca	verh. Plattenep.	$T_4N_0M_0$	----	10mg Vincristin / 5000	1 M	++
G.E.83,m.	NNH-Ca	mucoepidermoides Ca	$T_4N_0M_0$	4000	13g+6g Endoxan / 7300	4 M	++
A.K.80,m.	NNH-Ca	Basalzellen-Ca	$T_3N_0M_0$	5000	11g+6g Endoxan / 3500	13 M	+++
N.R.53,m.	NNH-Ca	adenoid-cystisch.Ca	$T_4N_0M_0$	1000	15g / 5600	11 M	++
M.R.61,f.	NNH-Ca	adenoid-cystisch.Ca	$T_4N_0M_0$	----	13g / 4600	--	--
W.Sch.58,m.	NNH-Ca	verh. Plattenep.	$T_4N_2M_0$	6200	10g / 4300	15 M	+++

Tab. 10: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 8 Patienten mit einem Nasennebenhöhlen-Karzinom

Folgende Klassifizierungen wurden zusammengefaßt:

$T_4N_0M_0-2$; T_1-4,N_3,M_0 ; T_1-4,N_0-3,M_1

Patient	Operation	Klassifizierung	Verstärkung	Dosis Gy und ml	Verlauf	Resultat
K.B. 54, f.	Masopharynx-Ga	T ₂ N ₁ M ₀	4550	10g / 1000	+	verstorben
K.B. 47, m.	Masopharynx-Ga	T ₄ N ₂ M ₀	2000	11g / 3000	+	verstorben
J.C. 44, m.	Masopharynx-Ga	T ₄ N ₂ M ₀	----	14g / 6000	+	
J.P. 22, m.	Masopharynx-Ga	T ₄ N ₂ M ₀	5000	12g / 4000	+	
K.W. 77, f.	Masopharynx-Ga	T ₄ N ₂ M ₀	----	5g / 4200	++	verstorben
H.T. 27, m.	Masopharynx-Ga	T ₄ N ₂ M ₀	----	17g / 5200	-	verstorben
H.M. 55, m.	Masopharynx-Ga	T ₄ N ₂ M ₀	----	17g / 6000	+	
K.Z. 57, m.	Masopharynx-Ga	T ₄ N ₂ M ₀	----	10g / 4000	-	verstorben

Tab. 11: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 8 Patienten mit einem Masopharynx-Karzinom

Patient	Klassifizierung	OP	Vorbereitung rHD	Dosis 5-FU und rHD	Rezidivfreies Intervall	Ergebnis	Bemerkung
A.Ry.71,m.	$T_3N_1O_1$	--	----	19g / 6000	10 M	++	jetzt Bronch. Karzinom
A.Sch.71,m.	$T_4N_1O_0$	--	----	17g / 6000	2 M	++	verstorben
R.Sp.65,m.	$T_4N_3O_0$	--	6000	5g / 2500 rOD	-	+	Tumorrückbildung, Pat. hat Therapie verweigert
G.Wü.63,m.	$T_4N_3O_0$	+	5500	15g / 4500	2 M	+	verstorben
H.Wü.51,m.	$T_4N_2O_0$	--	6000	16g / 5300	-	-	verstorben
F.Zi.76,m.	$T_4N_1O_0$	--	----	15g / 5800	11 M	+++	Rezidivfrei
E.Du.79,m.	$T_4N_1O_0$	--	6000	12,5g/4600	10 M	+	verstorben

Tab. 12: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei 14 Patienten mit einem Kehlkopf-Karzinom, Stadium IV. Zwei Patienten sind nach Auftreten eines Rezidivs noch einmal synchronisiert bestrahlt worden.

Patient	Klassifizierung	OP	Vorbereitung rHD	Dosis 5-FU und rHD	Rezidivfreies Intervall	Ergebnis	Bemerkung
K.B.83,m.	T ₄ N ₀ M ₀	--	6000	12,5g/3000	5 M	+	Rezidiv, erneute Synchronis.
K.B.83,m.	T ₄ N ₀ M ₀	--	9000	15g / 6000	13 M	++	Rezidivfrei
H.Ko.56,m.	T ₄ N ₀ M ₀	--	-----	12 g / 5000	10 M	+	verstorben
F.Kr.87,m.	T ₄ N ₃ M ₀	--	5000	17g / 6000	1 M	++	verstorben (Apoplex)
A.Lu.68,m.	T ₄ N ₀ M ₁	--	-----	15g / 5000	3 M	+	verstorben
F.Na.65,m.	T ₄ N ₀ M ₀	--	3000	15g / 5000	9 M	++	Rezidiv, erneute Synchronis.
F.Na.65,m.	T ₄ N ₃ M ₀	--	8000	10g / 4000	5 M	+	verstorben
A.Ri.68,m.	T ₃ N ₃ M ₀	--	-----	16g / 5000	12 M	+	Rezidiv
W.Ru.73,m.	T ₄ N ₂ M ₀	--	-----	17,5g/6000	5 M	++	verstorben

Patient	Klassifizierung	OP	Vorbereitung rHD	Dosis 5-FU und rHD	Rezidivfreies Intervall	Ergebnis	Bemerkung
A.De.73,m.	$T_3N_0M_0$	--	5100	15g / 5000	---	---	verstorben
F.Hae.76,m.	$T_3N_0M_0$	--	6000	8g / 3200	6 M	+	verstorben
H.Ro.72,f.	$T_3N_0M_0$	--	5000	13g / 5000	12 M	+++	rezidivfrei
F.M. 66,m.	$T_3N_0M_0$	--	6000	14g / 4000	7 M	+++	verstorben, Ulcus vent.
J.Sp.71,m.	$T_3N_0M_0$	+	----	17g / 6000	4 M	++	Rezidiv
R.We.87,m.	$T_3N_0M_0$	--	6000	15g / 5000	---	Ø	verstorben an internen Komplikationen

Tab. 12b: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie bei
6 Patienten mit einem Kehlkopf-Karzinom, Stadium III

Patient	Klassifizierung	OP	Vorbereitung rHD	Dosis 5-FU	Dosis rHD	Rezidivfreies Intervall	Ergebnis
E.H.48,m.	T ₃ N ₃ M ₀	x	----	17 g	5600	bisher 12 M	+++
H.L.56,m.	T ₃ N ₂ M ₁	x	4200	11 g	7,5 g Endoxan	---	-
G.M.71,m.	T ₃ N ₂ M ₀	-	----	17 g	7200	---	-
H.v.R.71,m.	T ₃ N ₂ M ₁	x	6000	10 g	4000	10 M	++
W.Sch.50,m.	T ₃ N ₂ M ₀	-	----	16 g	1200 (Abbruch)	4 M	+
K.Sch.72,f.	T ₃ N ₃ M ₀	x	6000	7 g	3200	2 M	-
B.Sch.39,m.	T ₃ N ₂ M ₀	-	4300	6 g	1700	3 M	+
A.Sch.67,f.	T ₃ N ₃ M ₀	-	----	18 g	6000	bisher 2 M	++
Ch.W.72,f.	T ₃ N ₁ M ₀	-	----	15 g	4000	3 M	-
M.Z.82,f.	T ₃ N ₂ M ₀	-	----	17 g	6000	2 M	+

Tab. 13: Ergebnis der synchronisierten Strahlentherapie bei 10 Patienten mit einem Tonsillen-Karzinom

Patient	Diagnose	Klassifi- zierung	Vorbela- stung	Dosis 5-FU und rHD	Ergebnis	Bemerkung
M.E.76,m.	Oesophagus-Ca	$T_4 N_{M_0} O$	----	20g / 6000	++	verstorben
P.E.79,m.	Oesophagus-Ca	$T_4 N_{M_1} O$	1000	13g+2g Endoxan / 5000	+++	verstorben
G.W.69,m.	Oesophagus-Ca	$T_4 N_{M_0} O$	5600	6g / 900	Ø	verstorben
G.Sch.71,f.	Magen-Ca	$T_3 N_{M_0} X$	----	12g / 5000	++	
E.G.66,m.	Magen-Ca	$T_4 N_{x+c} M_1$	----	12g / 4000	Ø	verstorben
I.F.46,f.	Magen-Ca	$T_4 N_{x+c} M_1$	----	14mg Vincristin 5 g Endoxan / 3000 rHD	+	verstorben

Tab. 14: Ergebnis der synchronisierten Strahlentherapie und Chemotherapie bei 3 Patienten mit einem Oesophagus-Karzinom und 3 Patienten mit einem Magen-Karzinom

Patient	Diagnose	Klassifi- zierung	Vorbela- stung	Dosis 5-FU und rhd	Ergebnis	Bemerkung
G.K. 54, f.	Mamma-Ca	T ₄ N ₃ M ₁ c	5000	10g / 3000	Ø	verstorben
M.G. 60, f.	Mamma-Ca	T ₃ N ₃ M ₁ c	-----	18g+9g rhdoxan / 4000	-	verstorben
R.Z. 40, f.	Mamma-Ca	T ₄ N ₃ M ₁ c	4200	10g+4,5g rhdoxan / 4200	-	verstorben
L.F. 58, f.	Mamma-Ca	T ₃ N ₃ M ₁ c	5000	16g / 4200	-	verstorben

Tab. 15: Ergebnisse der synchronisierten Strahlentherapie
und Chemotherapie bei 13 Patientinnen mit einem
Mamma-Karzinom

E.M. 63, f.	Mamma-Ca	$T_3 N_3 M_1 c$	4200	20g+10gEndoxan	+
E.S. 52, f.	Mamma-Ca	$T_3 N_3 M_1 c$	4200	17g+8, 5gEndoxan / 4000	+
A.W. 48, f.	Mamma-Ca	$T_3 N_2 M_1 c$	----	21g+15gEndoxan	++
A.Bo. 75, f.	Mamma-Ca	$T_4 N_3 M_1 c$	----	10g+10gEndoxan / 4000	+++
F.K. 76, f.	Mamma-Ca	$T_3 N_3 M_1 c$	5000	18g+8, 5gEndoxan / 3000	+++
L.T. 45, f.	Mamma-Ca	$T_3 N_3 M_1 c$	----	12g+10gEndoxan	+++
I.G. 47, f.	Mamma-Ca	$T_4 N_3 M_1 c$	----	15g+6, 5gEndoxan / 3000	- verstorben
M.N. 65, f.	Mamma-Ca	$T_4 N_3 M_1 c$	----	10g+ 7gEndoxan	+
N.S. 25, f.	Mamma-Ca	$T_3 N_3 M_1 c$	----	12g+ 6gEndoxan / 3000	- verstorben

Patientin	Histologie	Klassifizierung	Ergebnis
A.Bo.	Ca.adenomatousum	T ₄ N ₃ ^M ₁ c	+++
L.Fa.	Ca.adenomatousum	T ₃ N ₃ ^M ₁ c	+
A.Wi.	Ca.adenomatousum	T ₃ N ₂ ^M ₁ c	++
F.Kn.	Ca.solidum medullare	T ₃ N ₃ ^M ₁ c	+++
G.Ku.	Ca.solidum medullare	T ₄ N ₃ ^M ₁ c	Ø
L.Th.	Ca.solidum medullare	T ₃ N ₃ ^M ₁ c	+++
M.Go.	Ca.solidum scirrhusum	T ₃ N ₃ ^M ₁ c	-
E.Ma.	Ca.solidum scirrhusum	T ₃ N ₃ ^M ₁ c	+
I.Gr.	Ca.solidum scirrhusum	T ₄ N ₃ ^M ₁ c	-
N.Se.	Ca.solidum scirrhusum	T ₃ N ₃ ^M ₁ c	-
R.Ze.	Ca.solidum scirrhusum	T ₄ N ₃ ^M ₁ c	-
E.Se.	Ca.solidum scirrhusum	T ₃ N ₃ ^M ₁ c	++
M.Ne.	Ca.solidum scirrhusum	T ₄ N ₃ ^M ₁ c	+

Tab. 15b: Ergebnisse der synchronisierten Chemotherapie bei 13 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mamma-Karzinom

Vor Therapie				Therapie				Nach Therapie				
Metastasierung				Laborwerte		5-FU		Metasta- sierung		Laborwerte		
Pat.	Haut	Kno- chen	Lunge Leber	BSG	alk.Ph. mU/ml	g	Endoxan g	Haut	Kno- chen	Lunge Leber	BSG	alk.Ph. mU/ml
A.Wi.	-	-	+	28/70	435	21	15	-	-	-	10/30	120
A.Bo.	+	+	?	120/135	560	10	10	-	+	-	25/40	75
L.Th.	+	+	?	70/103	415	12	10	-	+	-	19/40	61
E.Se.	+	+	?	67/116	245	17	8,5	(+)	+	-	30/70	102
E.Ma.	+	+	?	60/105	65	20	10	(+)	(+)	(+)	24/48	35
F.Kn.	+	+	-	30/85	35	18	8,5	-	(+)	(+)	7/23	36

Tabelle 15c:

Bewertung: + röntgenologisch bzw. szintigraphisch gesicherte Metastase
 (+) Größe der Metastase reduziert
 - Metastasen nicht mehr nachweisbar

Tumor- bezirk	Markierungs- Index	Zellzahl	Mitoseindex	markierte Mitosen
1	4,26	34,2	0,41	50
2	3,78	36,5	0,40	56
3	4,20	32,8	0,52	56
4	4,04	29,2	0,39	57
5	5,23	42,4	0,37	60
6	7,32	45,1	0,95	62
7	12,0	49,9	0,82	73
8	8,27	45,9	0,76	62
9	8,20	47,3	0,72	70
10	7,31	37,7	0,65	57
11	6,24	42,4	0,48	63
12	2,74	32,6	0,29	40

Tab. 16: Variation von Markierungsindex, Zellzahl, Mitose-Index und markierten Mitosen innerhalb eines malignen Melanoms der Größe 3,0 x 1,7 mm

Aus: S.SHIRAKAWA, J.K.LUCE, I.TANNOCK u. E.FREI,
J. Clin. Invest. 49 (1970), 1188

Tumor	Markierungs- Index	Zyklus- Zeit	Synthese- Zeit	G ₂ -Zeit	Autor
Glioblasten	0,9	20-30 d	-	-	1
Astrocytom	0,4	40-60 d	-	-	1
Meningiom	0,2	90-120d	-	-	1
Basaliom	5,0-17,0	25-241h	11-21 h	-	1
Retikulumzell- Sarkom	5	29,7 h	10 h	2 h	2
Lympho-Sarkom	2	42 h	8,4 h	2 h	2
Bronchial-Karzinom (entdiff.Platten- epithel-Karzinom)					
a) Pleurakarzinose	2	27,9 h	6,0 h	2 h	
b) Lymphknoten- metastase	1,5	30,5 h	5,8 h	2 h	
Bronchial-Karzinom	2	56,9 h	5,8 h	2 h	3
Malignes Melanom	-	6,2-7,3d	20 h	5 h	4

Tab. 17: Markierungs-Index, Zyklus-Zeit, Synthese-Zeit und G₂-Dauer bei verschiedenen Tumorformen

<u>Autoren:</u>	1	R. ANDREWS, Cancer Chemotherapy Reports, Part 1, 53 (1969), 313
	2	H.O.KLEIN, K.J.LENNARTZ, R.GROSS, M.EDER, R.FISCHER, Dtsch.Med.Wschr. 97 (1972), 1273
	3	H.O.KLEIN, R.GROSS, K.J.LENNARTZ, Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med. 77 (1971), 738
	4	S.SHIRAKAWA, J.K.LUCE, J.TANNOCK, E.FREI, J.Clin.Invest. 49 (1970), 1188

G. Literaturverzeichnis

Ammon, J., K. zum Winkel, H.J. Hermann, B. Janßen, L.Schmidt,
W. Günther:

Grundlagen, Technik und klinische Durchführung der syn-
chronisierten Strahlentherapie.
144 (1972), 625

Bacchetti, S., W.K. Sinclair:

The Relation of Protein Synthesis to Radiation induced
Division Delay in Chinese Hamster Cells.
Radiation Research, 44 (1970), 788

Barendsen, G.W.:

Energy Distributions from Different Radiations in
Relation to Biological Damage.
Symposium on Biological Effects of Neutron Irradiations,
New York, 7.-11.10.1963, ersch. in: Proceeding Series
der IAEA, Band II, 379

Bick, Y.A.E., J.K. Brown:

Variations in Radiosensitivity during cell cycle in a
marsupial cell line.
Mutation Res. 8 (1969), 613

Bootsma, D.:

Mitotic delay of human cells in tissue culture irradiat-
ed at different phases of the generation cycle.
Progress in Radiology, Excerpta medica Foundation,
1404 (1967)

Constanzi, J.J., C.A. Coltman:

Combination Chemotherapy using Cyclophosphamide, Vin-
cristine, Methotrexate and 5-Fluorouracil in solid
Tumors.
Cancer 23 (1969), 589

Eichhorn, H.J., A. Lessel, K.-H. Rotte:

Einfluß verschiedener Bestrahlungsrhythmen auf Tumor-
und Normalgewebe in vivo.
Strahlentherapie 143 (1972), 614

Fletcher, H.F., H.D. Suit, C.D. Howe, M. Samuels, H.R. Jesse
and R.U. Villareal:

Clinical method of testing radation-sensitizing agents
in squamous cell carcinoma.
Cancer 16 (1963), 355

Franke, H.D.:

Die Anwendung strahlensensibilisierender Substanzen
in der Strahlentherapie.
Strahlentherapie 143 (1972), 296

Ganzer, U., H.R. Nitze:

Die Synchronisation menschlicher Gewebe in vivo. Der
Einfluß der Blockadezeit.
Arch.klin.exp.Ohr.-nas.-und kehlk.Heilk. 198 (1971), 239

Hartwich, G., H.F. Fuchs, B. Neidhardt:

Zytostatische Behandlung teilsynchronisierter Tumoren.
Fortschr. Med. 90 (1972), 1

Hartwich, G., W. Tschätsch, H. Lutz:

Zytostatische Kombinationsbehandlung mit Vincristin-
sulfat und Ifosfamid.
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 1203

Holford, R.M.:

An Investigation of the effect of X-Rays on the Rate
of DNA-Synthesis in Mouse L-Cells.
Int.J.Rad.Biol. 11 (1966), 367

Howard, A., S.R. Pelc:

Synthesis of desoxyribonucleic acid in normal and
irradiated cells and its relation to chromosome.
Heredity 6 (1953), suppl. 261

Kärcher, K.H., H. Kuttig, J. Becker, K. Morita:

Erste klinische und biologische Beobachtungen während
der Strahlentherapie unter Sauerstoffüberdruck.
Strahlentherapie 4 (1967), 482

Kaplan, H.S.:

in: Moroson, H.L., M. Quintiliani
Radiation Protection and Sensitization, p. 35
Taylor and Franzis, London 1970

Klein, H.O., K.H. Lennartz, W. Habicht, M. Eder, R. Gross:

Synchronisation von Ehrlich-Aszites-Tumorzellen und
ihre Bedeutung bei der Anwendung eines alkylierenden
Cytostaticum
Klin.Wschr. 48 (1970), 1001

Klein, H.O., R. Gross, K.J. Lennartz:

Untersuchung zur Proliferationskinetik und Synchronisa-
tion menschlicher Tumorzellen und ihre Bedeutung für die
cytostatische Therapie.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 77 (1971) 738

Klein, H.O., K.J. Lennartz, R. Gross, M. Eder, R. Fischer:
In vivo und in vitro Untersuchungen zur Zellkinetik und
Synchronisation menschlicher Tumorzellen.
Dtsch.Med.Wschr. 97 (1973), 1273

Klein, H.O.:

Chemotherapie maligner Tumoren und akuter Leukosen.
Fortschr.Med. 90 (1972), 369

Knauer, L.:

Die Abhängigkeit strahlentherapeutischer Erfolge von
der zeitlichen Dosisverteilung.
Strahlentherapie 135 (1968), 656

Kovacs, C.J., J. Van't Hof:

Mitotic Delay and the Regulation Events of Plant Cell
Proliferation: DNA Replication by a G_1 -S Population.
Radiat.Res. 48 (1971), 95

Kruuv, J., W.K. Sinclair:

X-Ray Sensitivity of Synchronised Chinese Hamster Cells
irradiated during Hypoxia.
Radiation Research 36 (1968), 45

Limburg, H.:

Gezielte Chemotherapie gynäkologischer Tumoren: Eine
10-Jahreserfassung von in vitro Resultaten und klini-
sche Erfahrung.
Vortrag, Symposium "Aktuelle Probleme der Therapie
maligner Tumoren", Münster, 6.-7.10.1972

Little, J.B.:

Irradiation of primary Human Amnion Cell Cultures:
Effects of DNA Synthesis and Progression through the
Cell Cycle.
Radiat.Res. 44 (1970), 674

Morrison, R.:

Neutronentherapie am Hammersmith-Hospital.
Vortrag Dtsch.Rö.-Kongr. Stuttgart 11.5.1969.
In: Suppl./Fortschr.Rö.-und Nuklearmed.

Nitze, H.R., U. Ganzer, K.-H. Vosteen:

Die Strahlenbehandlung maligner Tumoren nach Synchroni-
sation des Zellteilungsrythmus.
Strahlentherapie 143 (1972), 329

Nitze, H.R., K.H. Vosteen, U. Ganzer:

Radiation Treatment of Human Tumors Following the
in vivo Synchronization of the Cellcycle.
Acta Otolaryng. 71 (1971), 227

Palme, G., S. Schiller, B. Roßdorf:

Der Effekt alkylierender Stoffe auf den nicht proliferierenden Pol von Ehrlich-Karzinom-Zellen.
Vortrag, Symposium "Aktuelle Probleme der Therapie maligner Tumoren", Münster, 6.-7.10.1972

Pohlit, W.:

Ein biophysikalisches Modell zur Strahlentherapie bei fraktionierter Dosis.
Strahlentherapie 140 (1970), 392

Porschen, W.:

Biologische Effekte von schnellen Neutronen.
Kernteknik 14 (1972), 29

Powers, W.E., J. Tolmach:

Demonstration of an Anoxic Component in a Mouse Tumor-Cell Population by in vivo Assay of Survival Following Irradiation.
Radiology 83 (1964), 328

Prevot, H.jr., C.Schneider, W.A.Linden, H.Brunckhorst, A. Lügger:

Erhöhung der Strahlensensibilität von Säugetierzellen durch Synchronisation ihres Teilungszyklus mit fraktionierter Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 141 (1971), 446

Rajewsky, M.F.:

Synchronization in vivo: Kinetics of a malignant cell system following temporary inhibition of DNA synthesis with hydroxyurea.
Exp. cell Res. 60 (1970), 169

Schwab, W.:

Zur Klassifizierung und Dokumentation bösartiger Geschwülste im Hals-, Nasen-, Ohren-Bereich unter Berücksichtigung der Richtlinien der UICC (TNM-System).
Archiv Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde 191 (1968), 634

Shirakawa, S., J.K. Luce, I. Tannock, E. Frei:

Cell Proliferation in Human Melanoma.
J. Clin. Invest. 49 (1970), 1188

Sinclair, W.K.:

Cyclic X-Ray Responses in Mammalian Cells in vitro.
Radiation Research 33 (1968), 620

Tannock, I.F.:

A Comparison of Cell Proliferation Parameters in Solid
and Ascites Ehrlich Tumors.
Cancer Res. 29 (1969), 1527

Tannock, I.F.:

The Relation between Cell Proliferation and the Vascular
System in a transplanted Mouse Mammary Tumor.
Br. J. Cancer 12 (1968), 258

Terasima, T., L.J. Tolmach:

Changes in X-ray sensitivity of HeLa cells during the
division cycle.
Nature (London) 190 (1961), 1210

Thomlinson, R.H.:

In: Deeley, T.J., C.A.P. Wood:
Modern Trends in Radiotherapy, p. 52
Butterworth, London 1967

Trott, K.R.:

Einige strahlenbiologische Aspekte der "Synchronisations-
therapie in der Tumorbehandlung".
Strahlentherapie 142 (1971), 568

Tubiana, M.:

The Kinetics of tumour cell proliferation and radio-
therapy.
Brit. J. Radiology 44 (1971), 325

Volm, M., M. Kaufmann, J. Mattern, K. Wayss:

Sensibilitätstestung von Tumoren in vitro: Untersuchun-
gen zur Methodik, Individualität der Tumoren und einer
in vivo - in vitro-Korrelation.
Vortrag, Symposium "Aktuelle Probleme der Therapie
maligner Tumoren", Münster, 6.-7.10.1972

Wannenmacher, M., J. Glupe:

Klinische Erfahrungen mit der Strahlenbehandlung in-
operabler maligner Tumoren nach Teilsynchronisation.
Vortrag, Symposium "Aktuelle Probleme der Therapie
maligner Tumoren", Münster, 6.-7.10.1972

Wartburg, O., W. Schröder, H. Gewitz, W. Völker:

Über die selektive Wirkung der Röntgenstrahlen auf Krebszellen.

Naturwissenschaften 45 (1958)

Wideröe, R., Morrison:

Strahlentherapie mit schnellen Neutronen.

Vortrag, Dtsch.Rö.-Kongr., Stuttgart, 8.-11.5.1969

In: Beiheft zu Fortschr.Rö.-Str. (Stuttgart 1970), S. 63

Wright, J.C., D.G. Walker:

Tissue Culture as a Test Model for Sensitivity of Chemotherapy Agents on Tumors.

Vortrag, Symposium "Aktuelle Probleme der Therapie maligner Tumoren", Münster, 6.-7.-10.1972

Herrn Professor Dr. med. K. zum Winkel,
Geschäftsführender Direktor des Strahlen-
institutes und der Strahlenklinik im Klini-
kum Charlottenburg der Freien Universität
Berlin, sage ich für die Überlassung des
Themas und wertvolle Anregungen meinen auf-
richtigen Dank.

Herrn Priv.-Doz. Dr.Dr. J. Ammon danke ich
für Betreuung, Hilfe und wertvolle Unter-
stützung.

L e b e n s l a u f

Am 16. Juni 1947 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Heinz Tamm und seiner Ehefrau Martel geb. Mommert in Herne geboren.

1953 wurde ich in meiner Heimatstadt in die Volksschule eingeschult; 1957 wechselte ich zum Städtischen Gymnasium, 1963 zur Otto-Kühne-Schule nach Bad Godesberg über, wo ich 1966 die Reifeprüfung bestand.

Anschließend studierte ich an der Universität in Göttingen ein Semester Naturwissenschaften und ging dann zum zweiten Semester nach Gießen, wo ich mich für Veterinärmedizin immatrikulierte. Nach einem weiteren Semester Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin wechselte ich zur Humanmedizin. Im Herbst 1968 legte ich das Vorphysikum, am 15. Juli 1971 das Physikum ab.

Die klinischen Semester absolvierte ich ebenfalls an der Freien Universität Berlin, wo ich im Februar 1975 die ärztliche Prüfung bestand.

